

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
11 octobre 2001 (11.10.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/74828 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C07F 9/50,  
C08G 65/335, 65/321, C07F 15/00, B01J 31/24, C07B  
53/00

(74) Mandataire : JACOBSON, Claude; Cabinet Lavoix, 2,  
place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/01000

(22) Date de dépôt international : 3 avril 2001 (03.04.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/04232 3 avril 2000 (03.04.2000) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : RHO-  
DIA CHIMIE [FR/FR]; 26, quai Alphonse Le Gallo,  
F-92512 Boulogne-Billancourt Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : SALUZZO,  
Christine [FR/FR]; 29, rue Pierre Bonnaud, F-69003 Lyon  
(FR). LAMOUILLE, Thierry [FR/FR]; 1, rue Jacques  
Monod, F-69007 Lyon (FR). LEMAIRE, Marc [FR/FR];  
32, rue Michel Dupeuble, F-69100 Villeurbanne (FR).  
TER HALLE, Robert [FR/FR]; 4, chemin de la Côte  
Vénère, F-69660 Collonges au Mont d'Or (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des  
revendications, sera republiée si des modifications sont  
reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: WATER SOLUBLE CHIRAL DIPHOSPHINES

(54) Titre : DIPHOSPHINES CHIRALES HYDROSOLUBLES

(57) Abstract: The invention concerns a water soluble compound of formula ( $\alpha$ ) wherein: A represents naphthyl or phenyl; and  
Ar<sub>1</sub> and Ar<sub>2</sub> independently represent a saturated or aromatic carbocyclic group; X<sub>a</sub>, X<sub>b</sub> are independently selected among an amino  
group, an ammonium group and an amino group modified by a linear polyoxyalkylene chain, provided that at least one of X<sub>a</sub> and X<sub>b</sub>  
represents ammonium or modified amino.

(57) Abrégé : Cette invention concerne un composé hydrosoluble de formule ( $\alpha$ ) dans laquelle: A représente naphthyle ou phényle;  
et Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> représentent indépendamment un groupe carbocyclique saturé ou aromatique; X<sub>a</sub>, X<sub>b</sub> sont indépendamment choisis  
parmi un groupe amino, un groupe ammonium et un groupe amino modifié par une chaîne polyoxyalkylénée linéaire; étant entendu  
qu'au moins l'un de X<sub>a</sub> et X<sub>b</sub> représente ammonium ou amino modifié.

WO 01/74828 A1

## DIPHOSPHINES CHIRALES HYDROSOLUBLES

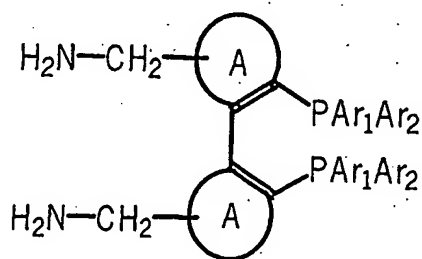
L'invention concerne des diphosphines chirales hydrosolubles utiles  
5 comme ligands dans la synthèse de complexes hydrosolubles destinés à la catalyse asymétrique.

La préparation de complexes catalyseurs hydrosolubles est souhaitable  
en vue de faciliter la mise en œuvre de réactions asymétriques en milieu  
biphasique. Par ailleurs, la fourniture de complexes catalyseurs hydrosolubles  
10 rend possible la mise en œuvre de réactions asymétriques en milieu aqueux ou  
hydroorganique monophasique.

Dans le cas de réactions asymétriques mises en œuvre en milieu  
biphasique, le catalyseur est facilement séparé des produits de réaction par  
élimination de la phase aqueuse, les produits de réaction restant solubilisés  
15 dans la phase organique.

Dans le cas de réactions asymétriques mises en œuvre en milieu  
monophasique, le catalyseur peut-être séparé du milieu réactionnel par  
nanofiltration par passage du milieu réactionnel au travers de membranes  
appropriées.

20 La demande FR 99 02 119 concerne un procédé de préparation de  
diphosphines chirales utiles comme ligands dans la synthèse de complexes  
destinés à la catalyse asymétrique qui répondent à la formule I.



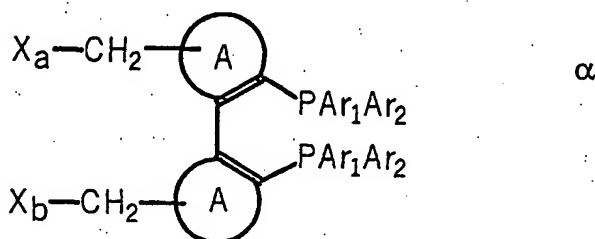
25 dans laquelle A représente naphtyle ou phényle ; et

30  $\text{Ar}_1$  et  $\text{Ar}_2$  représentent indépendamment un groupe carbocyclique saturé ou aromatique

Ces composés ne sont pas hydrosolubles et conduisent à la préparation de complexes qui ne sont pas hydrosolubles.

La présente invention fournit des ligands hydrosolubles préparés à partir des composés de formule I qui sont utilisables dans la préparation de complexes hydrosolubles efficaces dans la catalyse asymétrique.

Plus précisément et selon un premier de ses aspects, l'invention concerne un composé hydrosoluble de formule  $\alpha$



dans laquelle :

- A représente naphtyle ou phényle ; et
  - $Ar_1$  et  $Ar_2$  représentent indépendamment un groupe carbocyclique saturé ou aromatique ;
  - $X_a$ ,  $X_b$  sont indépendamment choisis parmi un groupe amino, un groupe ammonium et un groupe amino modifié par une chaîne polyoxyalkylénée linéaire ;
- étant entendu qu'au moins l'un de  $X_a$  et  $X_b$  représente ammonium ou amino modifié.

Dans le cadre de l'invention, les radicaux phényle et naphtyle sont éventuellement substitués.

Par radical carbocyclique, on entend selon l'invention un radical monocyclique ou polycyclique éventuellement substitué, de préférence en  $C_3$ - $C_{50}$ . De préférence, il s'agit d'un radical en  $C_3$ - $C_{18}$  de préférence mono-, bi- ou tricyclique.

Le radical carbocyclique peut comprendre une partie saturée et/ou une partie aromatique.



Lorsque le radical carbocyclique comprend plus d'un noyau cyclique (cas des carbocycles polycycliques), les noyaux cycliques peuvent être condensés deux à deux ou rattachés deux à deux par des liaisons  $\sigma$ .

Des exemples de radicaux carbocycliques saturés sont les groupes cycloalkyle.

De manière préférée, les groupes cycloalkyles sont des radicaux hydrocarbonés saturés cycliques de préférence en  $C_3$ - $C_{18}$ , mieux encore en  $C_3$ - $C_{10}$ , et notamment les radicaux cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle, adamantyle ou norbornyle.

Des exemples de radicaux carbocycliques aromatiques sont les groupes ( $C_6$ - $C_{18}$ )aryle et notamment phényle, naphtyle, anthryle et phénanthryle.

Les substituants des radicaux phényle, naphtyle et carbocycliques sont quelconques dès lors qu'ils n'interfèrent pas avec la complexation du ligand au métal lors de la préparation du catalyseur.

Des exemples de substituants sont les radicaux alkyle, alcoxy, thioalcoxy, alcoxyalkyle, thioalcoxyalkyle, polyoxyalkylène,  $-SO_3H$ ,  $-SO_3M$  où M est un cation métallique ou ammonium,  $-PO_3H_2$ ,  $-PO_3HM$  ou  $-PO_3M_2$  où M est tel que défini ci-dessus.

Dans le cadre de l'invention, on entend par alkyle un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, présentant préférentiellement de 1 à 15 atomes de carbone, mieux encore de 1 à 10 atomes de carbone, par exemple de 1 à 6 atomes de carbone.

De préférence, M est un cation de métal alcalin tel que Na, Li ou K.

Il est souhaitable que les substituants n'interfèrent pas avec les réactions mises en œuvre dans la préparation des composés  $\alpha$  à partir des composés de formules I appropriés. Toutefois, des étapes de protection et déprotection peuvent être envisagées, le cas échéant. L'homme du métier pourra se reporter aux deux ouvrages suivants en vue de réaliser la protection de fonctions organiques particulières :

- Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed. John Wiley et Sons, 1991 ; et

- Protecting Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

Dans les radicaux alkyle, alcoxy, thioalcoxy, alcoxyalkyle et thioalcoxyalkyle, les parties alkyle sont des radicaux hydrocarbonés saturés, linéaires ou ramifiés, comprenant notamment jusqu'à 25 atomes de carbone, et, par exemple de 1 à 12 atomes de carbone, mieux encore de 1 à 6 atomes de carbone.

Des exemples de groupes alkyle sont les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2-éthylbutyle, 1-méthyl-1-éthylpropyle, heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle, 1-méthylheptyle, 2-éthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1-méthylnonyle, 3,7-diméthyl-octyle et 7,7-diméthyl-octyle.

Par substituant de type polyoxyalkylène, on entend une chaîne polyoxyalkylénée linéaire rattachée aux groupes phényle, naphtyle et carbocycliques par un atome d'oxygène situé en extrémité, ladite chaîne étant constituée de motifs oxyalkylène où alkylène est de préférence en C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>, mieux encore en C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>.

De façon générale, ladite chaîne comprend jusqu'à 200 motifs oxyalkylène, de préférence de 100 à 150.

De façon préférée, les substituants sont des groupes alkyle ou alcoxy.

De manière particulièrement avantageuse :

A représente naphtyle ou phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; et

Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> représentent indépendamment un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; ou un groupe (C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle.

Des exemples de groupes alkyle préférés sont notamment méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, t-butyle, pentyle, isopentyle, néopentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, isohexyle, néohexyle, 1-

méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 2-éthylbutyle et 1-méthyl-1-éthylpropyle,

De façon avantageuse, le radical alkyle comprend de 1 à 4 atomes de carbone.

5 Le terme alcoxy désigne le radical -O-alkyle où alkyle est tel que défini ci-dessus.

De façon avantageuse, les groupes cycloalkyle sont choisis parmi cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle et cyclooctyle.

10 Il doit être entendu que selon l'invention chacun des groupes naphtyle et phényle représentant A peut être substitué.

Parmi les composés de formule  $\alpha$  préférés, on compte ceux pour lesquels  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont indépendamment phényle éventuellement substitué par méthyle ou tertiobutyle ; ou (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par méthyle ou tertiobutyle.

15 On préfère tout particulièrement les composés de formule  $\alpha$  dans lesquels  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont identiques. Une signification nettement préférée de  $Ar_1$  et  $Ar_2$  est phényle éventuellement substitué.

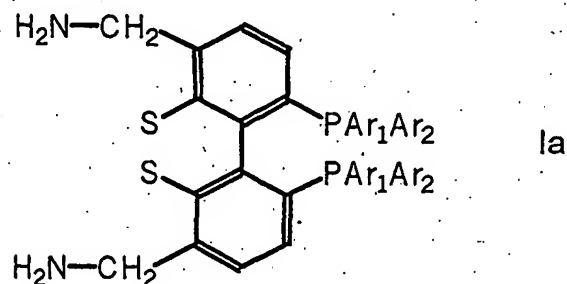
20 Par ailleurs, on préfère que A représente naphtyle éventuellement substitué par un à cinq, de préférence un à deux, groupes choisis parmi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy. Mieux encore, A représente naphtyle non substitué.

Lorsque A représente phényle éventuellement substitué, on préfère que celui-ci soit substitué en position méta par rapport au groupe PAr<sub>1</sub>Ar<sub>2</sub> par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, mieux encore par méthyle ou méthoxy, les autres positions du radical phényle étant non substituées.

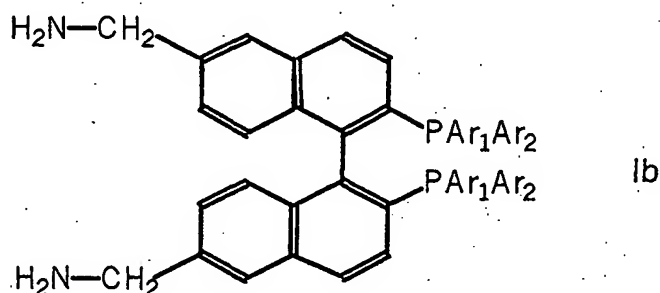
25 Un groupe de composés plus particulièrement préféré est constitué des composés de formule  $\alpha$  préparés à partir de composés de formule I présentant un axe de symétrie C<sub>2</sub> à l'exclusion de tout autre élément de symétrie.

30 La notion d'axe de symétrie C<sub>2</sub> est décrite dans "Elements of Stereochemistry" Wiley, New York, 1969, et dans "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, Stereochemistry, chapitre 4.

Parmi ces composés de formule I, on distingue notamment les composés de formules Ia et Ib suivants :



10 dans laquelle  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont tels que définis ci-dessus et S représente un substituant compatible tel que défini ci-dessus, et par exemple alkyle ou alcoxy, de préférence en  $C_1-C_6$ .



20 dans laquelle  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont tels que définis ci-dessus.

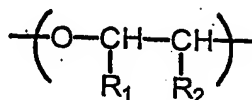
De façon générale, les composés de formule I sont optiquement actifs.

Les mélanges racémiques des composés de formule I conduisent à des composés  $\alpha$  racémiques utilisables selon l'invention en association avec une amine chirale pour l'hydrogénation sélective de cétones ainsi qu'il sera expliqué ci-dessous.

L'expression "groupe amino modifié par une chaîne polyoxyalkylénée" désigne un groupe amino relié à une chaîne polyoxyalkylénée par l'intermédiaire d'une chaîne pontante appropriée.

De manière générale, une chaîne polyoxyalkylénée est une chaîne polymère constituée de motifs oxyde d'alkylène, de préférence en  $C_2-C_5$ , par exemple en  $C_2-C_3$ .

De façon avantageuse, les motifs récurrents des chaînes polyoxyalkylénées ont pour formule :



dans laquelle

$\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué par aryle ; alcoxy et/ou aryloxy ; un groupe aryle ; chaque groupe aryle étant éventuellement substitué.

Les groupes alkyle et aryle sont généralement tels que définis ci-dessus.

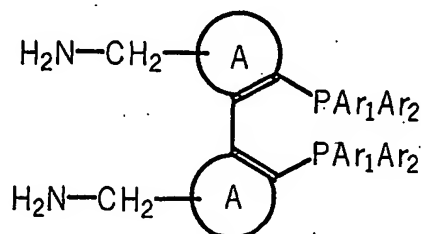
Des substituants appropriés du groupe aryle sont par exemple alkyle et alcoxy.

De manière particulièrement avantageuse,  $\text{R}_1$  et  $\text{R}_2$  dans la formule ci-dessus représentent un atome d'hydrogène.

On distingue de façon préférée :

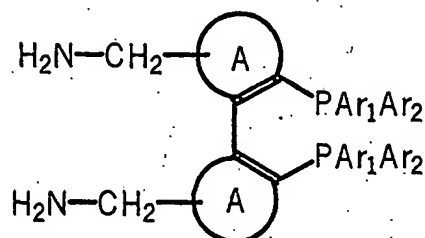
- les composés de formule  $\alpha$  du type "sel d'ammonium" dans lesquels l'un au moins de  $\text{X}_a$  et  $\text{X}_b$  représente un groupe ammonium ;
- les composés de formule  $\alpha$  du type "dérivé polyoxyalkyléné (i)" dans lesquels l'un au moins de  $\text{X}_a$  et  $\text{X}_b$  représente un groupe amino modifié par une chaîne polyoxyalkylénée.

Un premier groupe de sels d'ammonium est constitué des sels résultant de l'addition d'un composé de formule I



dans laquelle A,  $\text{Ar}_1$  et  $\text{Ar}_2$  sont tels que définis ci-dessus, avec un acide minéral.

Un second groupe de sels d'ammonium est constitué des sels résultant de l'addition d'un composé de formule I

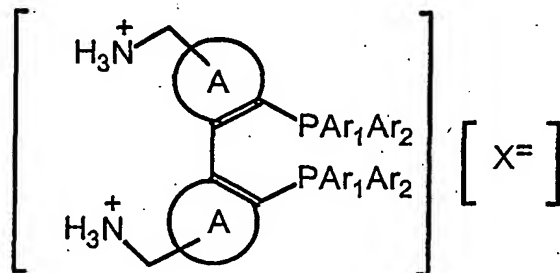


dans laquelle A, Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus, avec un acide organique.

En tant qu'acide minéral approprié pour la préparation d'un sel d'un composé de formule I, on peut citer l'acide nitrique, un acide halohydrique (tel que l'acide chlorhydrique ou bromhydrique), un acide sulfurique (dont au moins une fonction acide est sous forme libre, l'autre étant éventuellement sous forme salifiée) ou un acide phosphorique (dont au moins une fonction acide est sous forme libre, les autres étant éventuellement sous forme salifiée).

Lorsque l'acide sulfurique ou phosphorique présente au moins une fonction acide sous forme salifiée, celle-ci est de préférence salifiée par un métal alcalin ou alcalino-terreux.

Lorsque l'acide minéral est un diacide XH<sub>2</sub>, la formule du sel du composé de formule I est de préférence la suivante :



symbolisée par [IH<sub>2</sub><sup>2+</sup>]<sup>+</sup>X<sup>-</sup> où I représente le composé de formule (I) et H représente un atome d'hydrogène.

Lorsque l'acide minéral est un monoacide  $XH$ , la formule du sel est  $[IH_2^{2+}][X]_2$ .

Comme sel d'addition préféré avec un acide minéral, on mentionnera le dibromate, le phosphate, le sulfate et le dinitrate.

5 En tant qu'acide organique préféré pour la préparation de sel d'un composé de formule I, on peut citer les acides monocarboxyliques, dicarboxyliques et plus généralement les acides polycarboxyliques et sulfoniques.

10 Le terme acide monocarboxylique désigne une molécule aliphatique saturée et/ou cyclique, saturée ou aromatique, portant une seule fonction  $-COOH$ .

Par molécule aliphatique et cyclique, on entend une molécule comprenant à la fois une partie cyclique et une partie aliphatique.

15 Par « polycarboxylique », on entend selon l'invention des molécules aliphatiques saturées et/ou cycliques saturées ou aromatiques portant plus d'une fonction  $-COOH$ , de préférence portant 1, 2 ou 3 fonctions  $-COOH$ .

Les acides carboxyliques cycliques sont carbocycliques ou hétérocycliques, monocycliques ou polycycliques.

20 Les radicaux carbocycliques, saturés ou aromatiques, sont tels que définis ci-dessus.

Des exemples d'hétérocycles mono- ou polycycliques, saturés ou aromatiques formant les radicaux hétérocycliques, sont la pyridine, le furane, le thiophène, le pyrrole, le pyrrazole, l'imidazole, le thiazole, l'isoxazole, l'isothiazole, la pyridazine, la pyrimidine, la pyrazine, les triazines, l'indolizine, l'indole, l'isoindole, le benzofurane, le benzothiophène, l'indazole, le benzimidazole, le benzothiazole, la purine, la quinoline, l'isoquinoline, la cinnoline, la phtalazine, la quinazoline, la quinoxaline, la ptérine, les naphthyridines, le carbazole, l'acridine, la phénazine, l'oxazole, le pyrazole, l'oxadiazole, le triazole, le thiadiazole et le cas échéant leurs dérivés saturés.

30 D'autres exemples sont les pyrrolidine, dioxolane, imidazolidine, pyrazolidine,

pipéridine, dioxane, morpholine, dithiane, thiomorpholine, pipérazine et trithiane.

Des hétérocycles particulièrement préférés sont notamment la pyridine, le furane, le thiophène, le pyrrole, le benzofurane et le benzothiophène.

5 Des exemples d'acides carboxyliques sont l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide glycolique, l'acide pyruvique, l'acide oxalique, l'acide malique, l'acide malonique, l'acide succinique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide tartrique, l'acide citrique, l'acide cinnamique, l'acide manolélque, l'acide triflique, l'acide méthane-sulfonique, l'acide  
10 éthanesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide salicylique et l'acide benzoïque.

Le sel d'addition est facilement préparé par mise en présence de l'acide et du composé de formule I, à température ambiante, dans un solvant approprié capable de solubiliser le composé de formule I. Un solvant approprié  
15 est par exemple un solvant aprotique tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné (du type du dichlorométhane ou du trichloréthylène) ou aromatique halogéné tel que le benzène ou le toluène halogéné.

Lorsque l'acide est monocarboxylique, il est nécessaire de faire réagir au moins deux équivalents d'acide sur le composé de formule I.

20 Lorsque l'acide est dicarboxylique, un équivalent molaire suffit. Cependant l'utilisation d'un excès d'acide est possible.

Dans le cas d'acide polycarboxylique, l'homme du métier déterminera facilement la quantité d'acide nécessaire à la salification.

La formation de sel d'amine fait partie des connaissances de l'homme  
25 du métier.

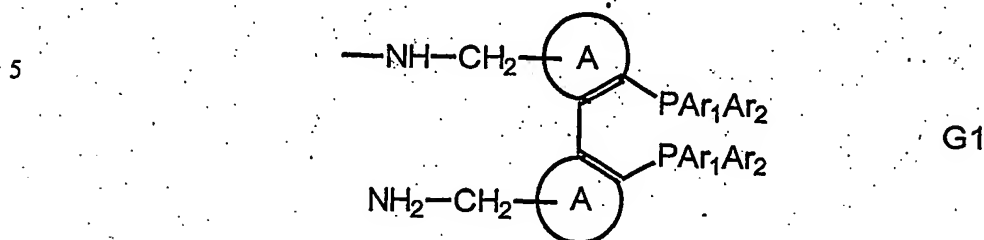
De façon étonnante, les inventeurs se sont rendu compte qu'après coordination à un métal approprié, le complexe résultant, hydrosoluble, agit comme catalyseur en synthèse asymétrique.

La préparation des complexes en question est décrite plus loin.

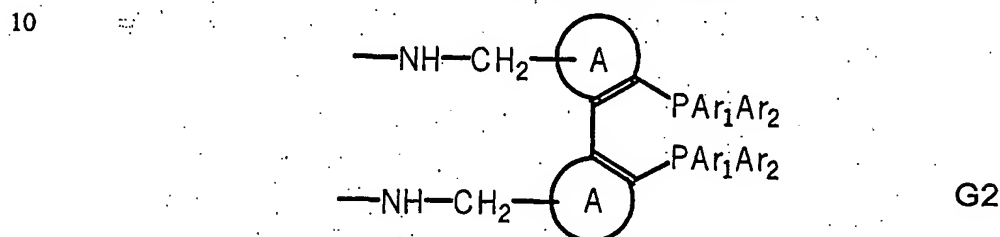
30 En variante, on notera que la complexation et la salification peuvent être réalisées en une seule étape ainsi qu'il sera décrit plus loin.



De façon générale, les dérivés polyoxyalkylénés (i) préférés de l'invention sont constitués d'une ou plusieurs chaînes polyoxyalkylénées, d'un ou plusieurs groupes  $G_1$  de formule :



ou/et d'un ou plusieurs groupes  $G_2$  de formule :



15 dans lesquelles A,  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont tels que définis ci-dessus, et comprennent en outre le nombre de chaînes pontantes approprié pour le rattachement desdits groupes  $G_1$  et  $G_2$  auxdites chaînes polyoxyalkylénées.

Les groupes  $G_1$  et/ou  $G_2$  peuvent soit coiffer les extrémités de chaînes polyoxyalkylénées, soit être reliés à des motifs internes desdites chaînes polyoxyalkylénées.

20

Un premier type de dérivé polyoxyalkyléné (i) est un polyoxyalkylène linéaire portant au moins un groupe  $G_1$  tel que défini ci-dessus. Dans ce type de dérivé,  $G_1$  peut être situé en extrémité de la chaîne polyoxyalkylénée, ou être rattaché à un motif interne de la chaîne polyoxyalkylénée de façon à ne pas coiffer l'une ou l'autre des extrémités de la chaîne polyoxyalkylénée.

25

Un second type de dérivé polyoxyalkyléné (i) est constitué d'au moins un groupe  $G_2$  tel que défini ci-dessus, chaque radical amino dudit groupe  $G_2$  étant rattaché à une chaîne polyoxyalkylénée.

Dans ce type de dérivé, les deux radicaux amino d'un même groupe  $G_2$  peuvent être rattachés à une même chaîne polyoxyalkylénée ou à deux chaînes polyoxyalkylénées distinctes. Par ailleurs, chaque radical NH desdits groupes  $G_2$  peut soit coiffer l'extrémité d'une chaîne polyoxyalkylénée, soit être

30

relié à un motif interne d'une chaîne polyoxyalkylénée de façon à ne pas coiffer l'extrémité d'une chaîne polyoxyalkylénée.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, les radicaux NH des groupes G1 et/ou G2 ci-dessus qui sont reliés à l'extrémité d'une chaîne polyoxyalkylénée sont rattachés à ladite chaîne polyoxyalkylénée par l'intermédiaire d'une chaîne pontante de formule :



où C est relié à -NH- et D est relié à l'atome d'oxygène de l'extrémité de la chaîne polyoxyalkylénée, et où

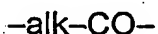
- C représente une liaison, le groupe  $-CO-$  ; ou  $-CO-NH-$  ;

- alk représente une liaison, un groupe alkylène ou un groupe  $-CH(L)-$

où L est la chaîne latérale d'un  $\alpha$ -aminoacide à laquelle est éventuellement greffée une chaîne polyoxyalkylénée ; et

- D représente le groupe  $-CO-$  ;  $-NH-CO-$  ; ou le groupe  $-CH(OH)-CH_2-$ .

De façon avantageuse, ladite chaîne pontante  $-C-alk-D-$  est choisie parmi :



où alk représente alkylène, ou bien le résidu  $-C-alk-D-$  représente  $-CO-NH-CH(L)-CO-$

où L est la chaîne latérale d'un  $\alpha$ -aminoacide naturel ou synthétique à laquelle est éventuellement greffée une chaîne polyoxyalkylénée.

Un exemple de chaîne latérale portant une chaîne polyoxyalkylénée est une chaîne latérale comprenant un groupe amino relié à une chaîne polyoxyalkylénée par l'intermédiaire d'une chaîne pontante appropriée.

De façon générale, alkylène désigne un groupement divalent hydrocarboné aliphatique linéaire ou ramifié, présentant de préférence de 1 à

10 atomes de carbone, mieux encore de 1 à 6 atomes de carbone, plus avantageusement encore de 1 à 2 atomes de carbone.

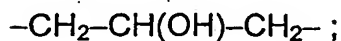
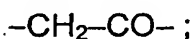
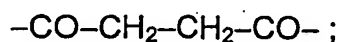
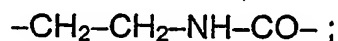
Par «  $\alpha$ -aminoacide » on entend selon l'invention, tout  $\alpha$ -aminoacide naturel ou tout analogue ou dérivé synthétique envisageable. La lettre  $\alpha$  indique que la fonction amino et la fonction acide carboxylique de l' $\alpha$ -aminoacide sont rattachées au même atome de carbone lequel porte en outre un atome d'hydrogène et une chaîne latérale L.

Les chaînes latérales des  $\alpha$ -aminoacides naturels sont bien connues. La chaîne latérale peut représenter un atome d'hydrogène (comme dans le cas de la glycine) ; un groupe alkyle (comme dans le cas de l'alanine, de la valine, de la leucine, de l'isoleucine et de la proline) ; un groupe alkyle substitué par hydroxy, par alkythio, par thiol, par carboxy, par amino, par aminocarbonyle et/ou par guanidino (comme dans le cas des thréonine, sérine, méthionine, cystéine, acide aspartique, asparagine, acide glutamique, glutamine, arginine et lysine) ; un groupe arylalkyle éventuellement substitué par exemple par hydroxy (comme dans le cas des tyrosine et phénylalanine) ; ou bien un groupe hétéroarylalkyle (comme dans le cas des tryptophane et histidine).

Les chaînes latérales d' $\alpha$ -aminoacides synthétiques sont décrites dans la littérature, par exemple dans Williams (ed), Synthesis of Optically Active  $\alpha$ -Amino Acids, Pergamon Press (1989) ; Evans et al., J. Amer. Chem. Soc. 112, 4011-4030 (1990) ; Pu et al. J. Amer. Chem. Soc. 56, 1280-1283 (1991) ; et Williams et al. J. Amer. Chem. Soc. 113, 9276-9286 (1991).

Lorsque la chaîne latérale de l'aminoacide porte une fonction amino celle-ci peut-être éventuellement substituée par une chaîne polyoxyalkylénée.

Des significations particulièrement préférées de -C-alk-D- sont :



$-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{L})-\text{CO}-$  où L représente la chaîne latérale d'un  $\alpha$ -aminoacide, ou bien encore la chaîne latérale d'un  $\alpha$ -aminoacide basique présentant un groupe amino terminal substitué par  $-\text{CO}-\text{O}-\text{POA}$ , POA représentant une chaîne polyoxyalkylénée.

Des chaînes latérales particulièrement avantageuses sont les chaînes latérales H (glycine),  $-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}$  (norleucine) et  $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{POA}$  où POA est une chaîne polyoxyalkylénée.

En variante, les groupes G1 et/ou G2 sont rattachés à la chaîne polyoxyalkylénée sans coiffer les extrémités de ladite chaîne. Dans le cadre de l'invention, pour caractériser ce type de rattachement, on indique que les groupes G<sub>1</sub> et/ou G<sub>2</sub> sont reliés à un motif interne de la chaîne polyoxyalkylénée. Dans ce cas de figure, on préfère que les radicaux  $-\text{NH}-$  des groupes G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> soient reliés à ladite chaîne polyoxyalkylénée par une chaîne pontante de formule  $-\text{alk}-\text{CO}-$  où alk représente une chaîne alkylène telle que définie ci-dessus, CO est relié à NH et alk est directement rattaché à la chaîne polyoxyalkylénée. Mieux encore, la chaîne latérale a pour formule  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$ .

Le dérivé polyoxyalkyléné (i) comprend moins de 20 groupes G1 et/ou G2, de préférence moins de 15, mieux encore moins de 10.

Un premier sous-groupe préféré de dérivés polyoxyalkylénés (i) est constitué des dérivés polyoxyalkylénés comprenant un seul groupe G1 ou un seul groupe G2. Pour ces dérivés (i), on préfère que les groupes G1 ou G2 soient rattachés en extrémité de chaîne polyoxyalkylénée.

Un autre sous-groupe de dérivés polyoxyalkylénés préféré est constitué des dérivés polyoxyalkylénés (i) comprenant de 2 à 20 groupes G1 et/ou G2, préférentiellement de 3 à 15, mieux encore de 4 à 10. Pour ces dérivés (i), on préfère que les groupes G1 ou G2 ne coiffent pas les extrémités des chaînes polyoxyalkylénées mais soient rattachés à des motifs internes desdites chaînes polyoxyalkylénées. Mieux encore, ce dernier type de dérivé (i) comprend exclusivement des groupes G1.

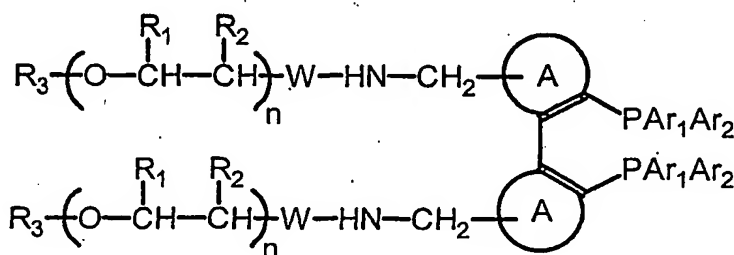
Les extrémités des chaînes polyoxyalkylénées ne portant pas de groupe G1 ou G2 sont préférablement coiffées par des groupes hydroxy ou alcoxy.

A titre d'indication, lorsque le dérivé (i) comporte un seul groupe G<sub>1</sub>, celui-ci est de préférence relié à une chaîne polyoxyalkylénée linéaire présentant un nombre de motifs "oxyde d'alkylène" d'au moins 20, de préférence compris entre 20 et 150, mieux encore compris entre 50 et 120. Pour une valeur du nombre de motifs d'oxyde d'alkylène compris entre 20 et 150, la masse molaire du dérivé (i) varie préférablement entre 1000 et 9000. Pour une valeur du nombre de motifs oxyde d'alkylène compris entre 50 et 120, la masse molaire du dérivé (i) varie préférablement entre 3000 et 7000.

Lorsque le dérivé (i) comporte un seul groupe G<sub>2</sub>, celui-ci est de préférence relié à deux chaînes polyoxyalkylénées linéaires par chacun de ses groupes -NH, chaque chaîne polyoxyalkylénée linéaire présentant un nombre de motifs "oxyde d'alkylène" d'au moins 10, de préférence compris entre 10 et 150, mieux encore entre 50 et 120. Dans ce cas, lorsque le nombre de motifs d'oxyde d'alkylène varie entre 10 et 150, la masse molaire varie préférablement entre 2000 et 15000. Pour une valeur du nombre de motifs oxyde d'alkylène compris entre 50 et 120, la masse molaire varie préférablement entre 5000 et 12000.

Plus généralement, il sera facile à l'homme du métier de faire varier la taille des chaînes polyoxyalkylénées dans le dérivé (i) en fonction du nombre de groupes G<sub>1</sub> et/ou G<sub>2</sub> de façon à assurer l'hydrosolubilité du composé résultant.

Un sous-groupe également préféré des composés de l'invention est constitué des composés hydrosolubles de formule II ci-dessous :



dans laquelle

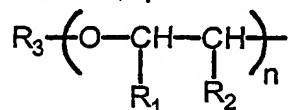
- A, Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus,
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus,
- n, qui est une valeur moyenne, varie entre 5 et 150, de préférence entre 15 et 150, mieux encore entre 50 et 120 ;
- R<sub>3</sub> représente H ou alkyle ;
- W représente -O-C-alk-D, où C, alk et D sont tels que définis ci-dessus.

Plus généralement, n est défini de façon à assurer l'hydrosolubilité du composé II correspondant.

Dans le cadre de l'invention, on entend par « hydrosoluble » une molécule qui possède une solubilité plus importante dans l'eau que dans l'octanol-1 comme décrit dans "Principles and Practices of solvent extraction", J. Rydberg, C. Musikas et G.R. Choppin, 1992, éditions M. Dekker, chapitre II, page 66.

Plus particulièrement, n est au moins 10. De préférence, n est compris entre 10 et 150, mieux encore entre 50 et 120. De façon préférée, la masse molaire du composé II varie entre 2000 et 15000, mieux encore entre 5000 et 12000.

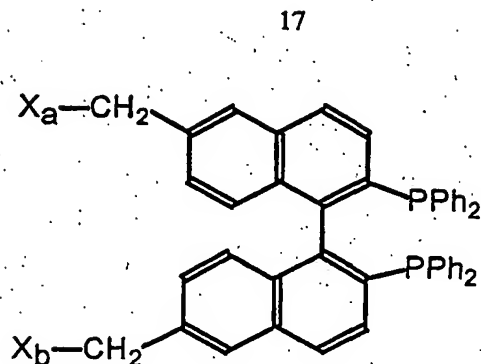
Lorsque alk représente -CH(L)- dans lequel L porte un groupe POA, il est souhaitable que POA représente le groupe monovalent de formule :



où R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, n et R<sub>3</sub> sont tels que définis ci-dessus.

Les composés II préférés sont ceux pour lesquels R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H. Parmi ces composés, on préfère ceux pour lesquels R<sub>3</sub>=H ou -OCH<sub>3</sub>.

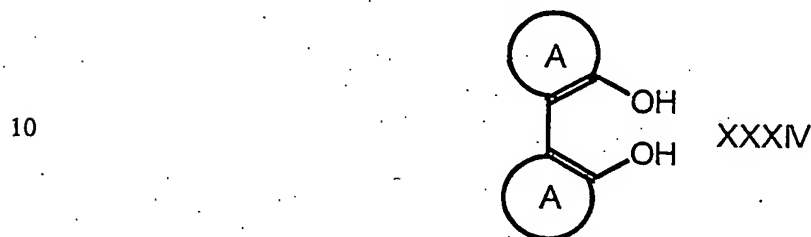
Plus préférablement encore, on préfère que le composé α soit un composé de formule :



Les composés  $\alpha$  sont simplement préparés à partir des composés de formule I correspondants.

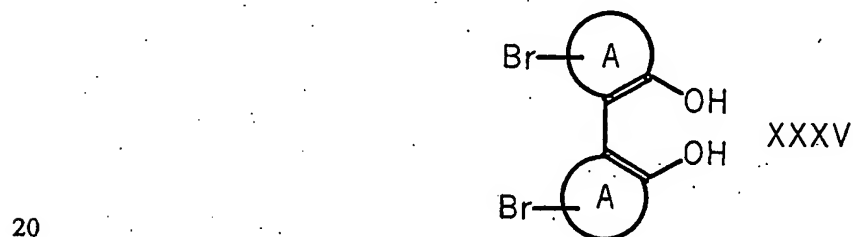
- 5 Les composés de formule I peuvent être préparés par mise en oeuvre du procédé suivant, lequel comprend les étapes consistant à :

i) réaliser la bromation d'un diol de formule XXXIV :



dans laquelle A est tel que défini ci-dessus, au moyen d'un agent de bromation approprié de façon à obtenir un composé dibromé de formule XXXV :

15



dans laquelle A est tel que défini ci-dessus ;

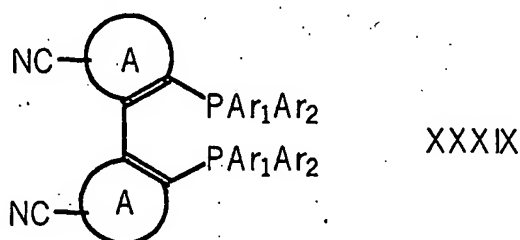
ii) estérifier le composé de formule XXXV obtenu à l'étape précédente par action d'un acide sulfonique ou d'une forme activée de celui-ci de façon à obtenir le disulfonate correspondant ;

iii) réaliser la substitution des deux atomes de brome par des groupes cyano par réaction du disulfonate obtenu à l'étape précédente avec un agent nucléophile approprié de façon à obtenir le nitrile correspondant ;

iv) couplage d'une phosphine de formule XXXVI :



dans laquelle X représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène et  $\text{Ar}_1$  et  $\text{Ar}_2$  sont tels que définis ci-dessus, avec le nitrile obtenu à l'étape précédente en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition, de façon à obtenir le composé correspondant de formule XXXIX :

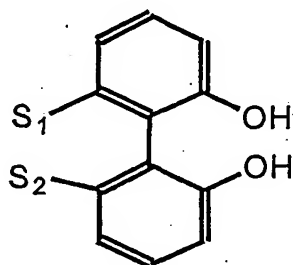


dans laquelle A,  $\text{Ar}_1$  et  $\text{Ar}_2$  sont tels que définis ci-dessus ; et

v) réduire la fonction nitrile du composé ainsi obtenu par action d'un agent réducteur de façon à obtenir le composé attendu de formule I.

A l'étape (i) le noyau phényle, respectivement naphtyle, du diol de formule II, est bromé par action d'un agent de bromation approprié.

Lorsque A est un noyau phényle non substitué ou portant en position méta par rapport au groupe OH un substituant, tel que  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$  ou  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$ , le diol correspondant de formule XXXIVa :

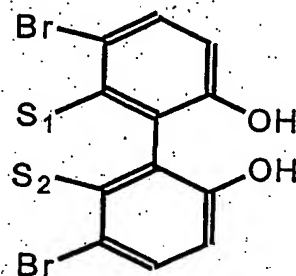


XXXIVa

où  $\text{S}_1$  et  $\text{S}_2$  sont tels que définis pour S ci-dessus ou représentent indépendamment un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou alcoxy, de



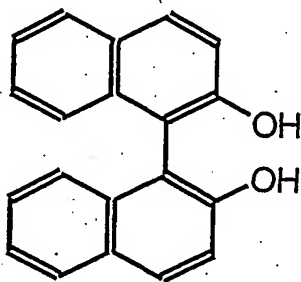
préférence en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, conduit au composé bromé correspondant de formule XXXVa :



XXXVa

5 dans laquelle S<sub>1</sub> et S<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus.

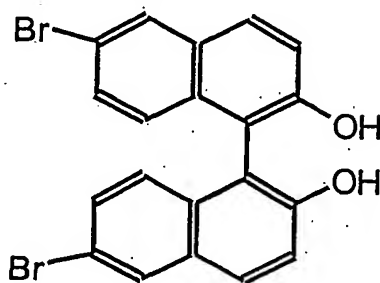
Lorsque A est un noyau naphtyle, la bromation du diol correspondant de formule XXXIVb :



XXXIVb

10

conduit au composé XXXVb suivant :



XXXVb

15 Plus généralement, les groupes hydroxyles présents sur les noyaux naphtyle et phényle orientent la réaction électrophile de telle sorte que la position des atomes de brome sur ces noyaux est bien déterminée.

La réaction de bromation de noyaux phényle ou naphthyle est une réaction électrophile qui est facilement réalisée par action de  $\text{Br}_2$  sur le diol correspondant.

Cette réaction peut être mise en oeuvre en présence d'un catalyseur tel qu'un acide de Lewis et notamment le chlorure de fer. Cependant, dans la mesure où les groupes hydroxyle présents sur les noyaux phényle et naphthyle activent ces noyaux, la bromation est facilement réalisée en l'absence de tout catalyseur.

Les diols de formule XXXIV sont tellement réactifs qu'il est souhaitable d'effectuer la bromation à basse température, par exemple entre  $-78^\circ$  et  $-30^\circ \text{C}$ , de préférence entre  $-78^\circ \text{C}$  et  $-50^\circ \text{C}$ .

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la bromation a lieu dans un solvant aprotique inerte tel qu'un hydrocarbure aromatique halogéné (par exemple chlorobenzène et dichlorobenzène) ; un hydrocarbure aromatique nitré tel qu'un nitrobenzène ; un hydrocarbure aliphatique éventuellement halogéné tel que hexane, heptane, chlorure de méthylène, tétrachlorure de carbone ou dichloroéthane ; ou un hydrocarbure alicyclique.

De manière générale, les hydrocarbures aromatiques présentant des noyaux aromatiques appauvris en électrons, c'est-à-dire portant un ou plusieurs substituants électroattracteurs, peuvent être utilisés.

A titre de solvant préféré, on peut citer les hydrocarbures aliphatiques halogénés et notamment le chlorure de méthylène.

En variante, il est possible d'opérer dans l'acide acétique glacial comme solvant. Dans ces conditions, on ajoute généralement goutte à goutte une solution du brome dans l'acide acétique à une solution du diol XXXIV dans l'acide acétique.

Que l'on opère en présence d'acide acétique ou non, on utilise un excès de l'agent de bromation par rapport au diol XXXIV.

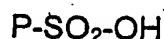
De manière préférée, le rapport molaire de l'agent de bromation au diol XXXIV varie entre 2 et 5, mieux encore entre 2 et 3.

Lorsqu'on travaille en solution, la concentration des réactifs peut varier très largement entre 0,01 et 10 mol/l, par exemple entre 0,05 et 1 mol/l.

A l'étape (ii), les fonctions hydroxyle du diol XXXV sont estérifiées par action d'un acide sulfonique ou d'une forme activée de celui-ci, de façon à obtenir le disulfonate correspondant.

Selon l'invention, la nature de l'acide sulfonique utilisé n'est pas déterminante en soi.

De manière avantageuse, l'acide sulfonique a pour formule :



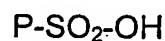
où P représente un groupe aliphatique hydrocarboné ; un groupe carbocyclique aromatique ; ou un groupe aliphatique substitué par un groupe carbocyclique aromatique.

Par groupe aliphatique hydrocarboné, on entend notamment un groupe alkyle tel que défini ci-dessus, éventuellement substitué. La nature du substituant est telle que celui-ci ne réagit pas dans les conditions de la réaction d'estérification. Un exemple préféré de substituant de groupe alkyle est un atome d'halogène tel que fluor, chlore, brome ou iode.

Par groupe carbocyclique aromatique, on entend les groupes aromatiques mono- ou polycycliques et notamment les groupes mono-, bi- ou tricycliques définis ci-dessus et par exemple, phényle, naphtyle, anthryle ou phénanthryle.

Le groupe carbocyclique aromatique est éventuellement substitué. La nature du substituant n'est pas critique dès lors que celui-ci ne réagit pas dans les conditions de l'estérification. De façon avantageuse, le substituant est alkyle éventuellement halogéné, alkyle étant tel que défini ci-dessus et halogène représentant chlore, fluor, brome ou iode et, de préférence chlore. A titre d'exemple, alkyle éventuellement halogéné, désigne alkyle perfluoré tel que trifluorométhyle ou pentafluoroéthyle.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, l'acide sulfonique a pour formule :



où P représente (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné ; ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle dans lequel le groupe aryle est

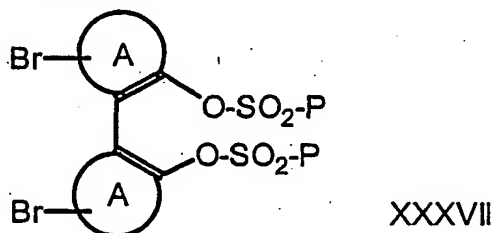
éventuellement substitué par un ou plusieurs (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné et le groupe alkyle est éventuellement halogéné.

Des exemples appropriés de tels acides sulfoniques sont l'acide paratoluènesulfonique, l'acide méthanesulfonique et l'acide trifluorométhanesulfonique, ce dernier étant plus particulièrement préféré.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, on utilise un dérivé activé de l'acide sulfonique. Par dérivé activé, on désigne un acide sulfonique dans lequel la fonction acide -SO<sub>3</sub>H est activée, par exemple par formation d'une liaison anhydride ou du groupe -SO<sub>3</sub>Cl.

Un dérivé d'acide sulfonique particulièrement avantageux est l'anhydride symétrique de l'acide trifluorométhanesulfonique, de formule (CF<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O.

Lorsque l'acide sulfonique utilisé a la formule P-SO<sub>3</sub>H ci-dessus ou est une forme activée de cet acide, le disulfonate obtenu à l'issue de l'étape ii) répond à la formule XXXVII :



dans laquelle A et P sont tels que définis ci-dessus.

Les conditions de la réaction d'estérification seront facilement mises au point par l'homme du métier. Celles-ci dépendant notamment de la nature de l'agent d'estérification. Lorsque l'agent d'estérification est un acide sulfonique, une température de réaction plus élevée, comprise entre 20 et 100° C, peut s'avérer nécessaire. A l'inverse, au départ d'une forme activée de cet acide, telle qu'un anhydride ou un chlorure de sulfonyle, une température plus basse peut convenir. Généralement, une température comprise entre -30° C et 50° C, de préférence entre -15 et 20° C, peut en ce cas suffire.

L'estérification est préférablement mise en oeuvre dans un solvant. Les solvants appropriés sont notamment les hydrocarbures aliphatiques, aromatiques ou cycliques éventuellement halogénés, tels que ceux définis ci-

dessus. On peut citer le tétrachlorure de carbone et le dichlorométhane. Le dichlorométhane est particulièrement préféré. Les éthers sont également utilisables comme solvant. On citera par exemple les éthers de dialkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (éther diéthylique et éther diisopropylique), les éthers cycliques (tétrahydrofurane et dioxane), le diméthoxyéthane et l'éther diméthylique du diéthylèneglycol.

Lorsque l'agent d'estérification est une forme activée d'un acide sulfonique, il est souhaitable d'introduire une base dans le milieu réactionnel. Des exemples de base sont la N-méthylmorpholine, la triéthylamine, la tributylamine, la diisopropyléthylamine, la dicyclohexylamine, la N-méthylpipéridine, la pyridine, la 2,6-diméthylpyridine, la 4-(1-pyrrolidinyl)pyridine, la picoline, la 4-(N,N-diméthylamino)pyridine, la 2,6-di-  
butyl-4-méthylpyridine, la quinoléine, la N,N-diméthylaniline et la N,N-diéthylaniline.

Comme bases préférées, on retiendra essentiellement la pyridine et la 4-diméthylaminopyridine.

La réaction peut également être réalisée dans un mélange biphasique d'eau et d'un solvant organique tel qu'un hydrocarbure aliphatique halogéné (par exemple le tétrachlorure de carbone). Dans ce cas, il est préférable d'utiliser un agent d'estérification sous forme d'anhydride et d'opérer en présence d'une base soluble dans l'eau telle que KOH, NaOH ou K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, de préférence KOH.

La réaction de l'acide sulfonique ou de son dérivé activé sur le diol bromé XXXV est stoechiométrique. Néanmoins, il est préférable d'opérer en présence d'un excès de l'acide ou de sa forme activée. Ainsi, un rapport de l'acide éventuellement sous forme activée, au diol XXXV compris entre 2 et 5, mieux encore entre 2 et 3, est-il recommandé.

Lorsque la réaction est réalisée en solution, la concentration des réactifs, qui n'est pas un paramètre critique selon l'invention, pourra varier entre 0,1 et 10 mol/l, avantageusement entre 1 et 5 mol/l.

L'homme du métier pourra s'inspirer des conditions opératoires illustrées dans J. Org. Chem. , vol. 58, n° 7, 1993, 1945-1948 et Tetrahedron Letters, vol. 31, n° 7, 985-988, 1990 pour la mise en oeuvre de l'estérification.

L'étape suivante (iii) est une substitution nucléophile. Les deux atomes de brome portés par les noyaux A sont déplacés par des groupes cyano par action d'un agent nucléophile approprié.

De façon à réaliser cette substitution, l'homme du métier pourra utiliser l'une quelconque des méthodes connues dans la technique.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, l'agent nucléophile utilisé est le cyanure de cuivre.

Le rapport molaire du cyanure de cuivre au disulfonate est de préférence supérieur à 2, il peut varier avantageusement entre 2 et 4, préférablement entre 2 et 3.

La réaction est de préférence mise en oeuvre dans un solvant. Comme exemple de solvants, on peut citer les amides tels que le formamide, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidinone et l'hexaméthylphosphorylamide. Le diméthylformamide est nettement préféré. La pyridine est également un solvant approprié. La température de la réaction est maintenue avantageusement entre 50 et 200° C, par exemple entre 70 et 190° C, mieux encore entre 80 et 180° C.

Une température plus particulièrement appropriée est comprise entre 100 et 190° C.

La concentration des réactifs dans le milieu réactionnel oscille généralement entre 0,1 et 10 mol/l, par exemple entre 2 et 7 mol/l.

L'isolement du nitrile implique la décomposition du complexe intermédiaire formé et le piégeage de l'excès de cyanure.

L'hydrolyse du complexe intermédiaire pourra être réalisée soit par action de chlorure de fer hydraté, soit par action d'éthylènediamine aqueux.

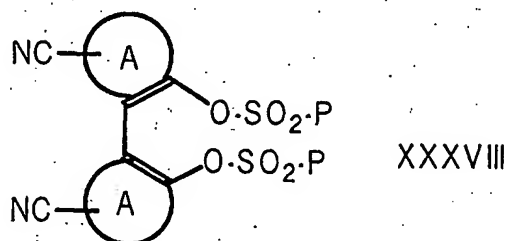
Dans le premier cas, on verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de chlorure de fer à 50-80 % (g/ml) contenant de l'acide chlorhydrique concentré. La solution résultante est chauffée à 40-80° C jusqu'à

décomposition complète du complexe. Puis le milieu est décanté et extrait de façon conventionnelle.

Dans le second cas, le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse d'éthylènediamine (éthylènediamine/eau : 1/5 - 1/1 (v/v), par exemple 1/3) puis l'ensemble est agité vigoureusement. Le milieu est alors décanté et extrait de façon connue en soi.

L'homme du métier pourra s'inspirer des travaux de L. Friedman et al. publiés dans J.O.C. 1961, 26, 1522, pour isoler le nitrile.

Au départ du disulfonate de formule XXXVII mentionné ci-dessus, on obtient à l'issue de cette étape le nitrile de formule XXXVIII :



dans laquelle A et P sont tels que définis ci-dessus et la position du groupe cyano sur le noyau A est la même que celle du brome dans le composé XXXVII.

A l'étape suivante (iv), on opère à un couplage croisé d'une phosphine de formule XXXVI :



dans laquelle X est un atome d'halogène ou d'hydrogène et Ar<sub>1</sub>, Ar<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus avec le nitrile obtenu à l'étape précédente, en présence d'un catalyseur à base d'un métal de transition.

Des exemples de catalyseurs appropriés pour la mise en oeuvre de cette étape sont des catalyseurs à base de nickel, de palladium, de rhodium, de ruthénium, de platine ou d'un mélange de ces métaux.

Les catalyseurs préférés sont les catalyseurs à base de nickel tels que ceux choisis parmi NiCl<sub>2</sub> ; NiBr<sub>2</sub> ; NiCl<sub>2</sub>(dppp) ; NiCl<sub>2</sub>(dppb) ; NiCl<sub>2</sub>(dppf) ; NiCl<sub>2</sub>(dppe) ; NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; Ni(CO)<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> et Ni[P(PhO)<sub>3</sub>]<sub>4</sub> où dppe signifie (diphénylphosphino)éthane, dppp signifie (diphénylphosphino)propane,

dppb signifie (diphénylphosphino)butane, et dppf signifie (diphénylphosphino)ferrocényl.

Parmi ces catalyseurs, on préfère  $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$ .

La réaction est généralement mise en oeuvre à une température de 50 à 200° C, de préférence de 80 à 130° C.

Le rapport molaire du composé XXXVI au nitrile est d'au moins 2. Il varie généralement entre 2 et 4, par exemple entre 2 et 3.

La quantité de catalyseur est de préférence telle que le rapport molaire du nitrile au catalyseur varie entre 5 et 100, notamment entre 5 et 80.

La réaction est de préférence réalisée dans un solvant aprotique polaire et notamment un amide tel que ceux mentionnés ci-dessus. Là encore, le N,N-diméthylformamide est préféré. D'autres types de solvants polaires sont néanmoins utilisables tels que les ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )alcanols (éthanol), les hydrocarbures aromatiques (toluène, xylène et benzène), les éthers (dioxane) et l'acétonitrile.

Les conditions réactionnelles précises dépendent de la nature du composé de formule XXXVI mis en jeu dans la réaction.

Lorsque le composé XXXVI est  $\text{HPar}_1\text{Ar}_2$ , la réaction est avantageusement réalisée en présence d'une base.

Des bases convenant particulièrement bien sont la pyridine, la 4-diméthylaminopyridine, la 2,6-di-tertbutylpyridine, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ène (DBU), le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (DBN) et le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO ou triéthylènediamine). On utilisera avantageusement DABCO comme base. En ce cas, on préfère que le rapport molaire du nitrile au catalyseur soit compris entre 5 et 20, par exemple entre 7 et 15.

Lorsque le composé de formule XXXVI est  $\text{halPar}_1\text{Ar}_2$  où hal est un atome d'halogène, de préférence Cl ou Br (mieux encore Cl), il est nécessaire d'ajouter du zinc au milieu réactionnel.

La quantité de zinc est préférablement telle que le rapport molaire du zinc à  $\text{halPar}_1\text{Ar}_2$  varie entre 1 et 2, de préférence entre 1,2 et 1,7.

Dans ce cas, il est souhaitable de refroidir le mélange réactionnel contenant le solvant, le nitrile et le composé XXXVI à une température

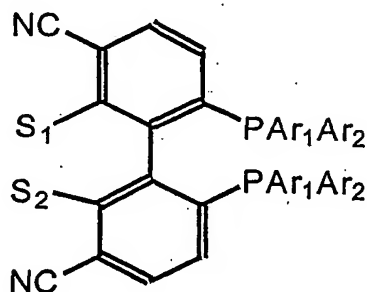


comprise entre  $-10$  et  $20^{\circ}\text{C}$  pendant toute l'addition du zinc au milieu réactionnel. Puis, la réaction a lieu par chauffage à une température appropriée comprise entre  $50$  et  $200^{\circ}\text{C}$ .

Lorsque le composé de formule XXXVI est  $\text{halPAR}_1\text{Ar}_2$ , on préfère que le rapport molaire du nitrile au catalyseur soit compris entre  $40$  et  $80$ , par exemple entre  $50$  et  $70$ .

Pour plus de précisions sur la mise en oeuvre de ces réactions de couplage, l'homme du métier se rapportera à D. Cai et al. J.O.C. 1994, 59, 7180 et D.J. Ager et al. Chem. Comm. 1997, 2359.

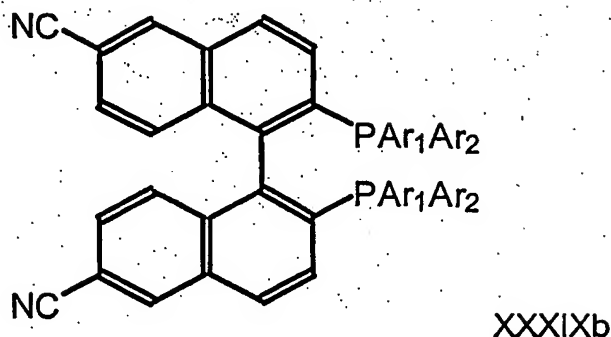
Lorsque A représente phényle éventuellement substitué de préférence par  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$  ou  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcoxy}$ , le composé obtenu à l'issue de l'étape (iv) a pour formule XXXIXa :



XXXIXa

dans laquelle  $\text{Ar}_1$ ,  $\text{Ar}_2$ ,  $\text{S}_1$  et  $\text{S}_2$  sont tels que définis ci-dessus pour la formule XXXIVa.

Lorsque A représente naphthyle, le composé obtenu à l'issue de l'étape (iv) a pour formule XXXIXb :



dans laquelle Ar<sub>1</sub> et Ar<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus.

A l'étape v), un agent réducteur approprié est l'hydrure de lithium et aluminium (AlLiH<sub>4</sub>). Toutefois, l'utilisation d'un autre type d'agent réducteur n'est pas exclue.

La réaction est préférablement mise en oeuvre dans un solvant ou un mélange de solvants.

Lorsque l'agent réducteur est AlLiH<sub>4</sub>, le solvant comprend de façon avantageuse un ou plusieurs hydrocarbures aromatiques (tels que le benzène, le toluène et le xylène) en mélange avec un ou plusieurs éthers.

A titre d'éther on peut citer les éthers d'alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> (éther diéthylique et diisopropylique), les éthers cycliques (dioxane, tétrahydrofurane), le diméthoxyéthane et l'éther diméthylque de diéthylèneglycol.

On préfère les éthers cycliques du type du tétrahydrofurane.

Lorsque l'agent réducteur est AlLiH<sub>4</sub>, on optera plus préférablement pour un mélange de toluène et de tétrahydrofurane dans des proportions variant entre (v/v) 70-50/30-50 : toluène/tétrahydrofurane (par exemple 60/40 : toluène/THF).

La réduction pourra être conduite à une température comprise entre 20° C et 100° C, de préférence entre 40° C et 80° C.

Habituellement, on utilise un large excès de l'agent réducteur. Ainsi, le rapport molaire de l'agent réducteur au composé de formule I varie généralement entre 1 et 30, par exemple entre 2 et 20, notamment entre 5 et 18.

La concentration des réactifs dans le milieu est variable ; elle pourra être maintenue entre 0,005 et 1 mol/l.

Les composés de formule I ainsi obtenus permettent la préparation des composés  $\alpha$  par mise en œuvre de méthodes conventionnelles de la chimie organique.

Lorsqu'il s'agit de préparer un dérivé polyoxyalkyléné (i) présentant un groupe G1 et/ou G2 en extrémité d'une chaîne polyoxyalkylénée linéaire, on pourra s'inspirer de l'une des méthodes de synthèse illustrées ci-dessous.

De façon générale, on fait réagir un polyoxyalkylène linéaire présentant une extrémité réactive (l'autre extrémité étant éventuellement protégée par un groupe protecteur approprié) avec une molécule capable de réagir avec ladite extrémité réactive et portant par ailleurs une fonction latente capable de réagir, éventuellement après activation appropriée, avec un groupe amino ; puis, le cas échéant, après activation de ladite fonction latente, on fait réagir le composé obtenu avec un composé de formule I tel que défini ci-dessus.

Par fonction latente, on entend une fonction capable de réagir avec un groupe amino ou bien une fonction que l'on peut facilement transformer en fonction réactive de façon à la faire réagir avec un groupe amino.

De façon avantageuse, la fonction réactive comprend un groupe carboxylique libre -COOH ou activé de formule -CO-T où T est un groupe activateur. Des groupes activateurs préférés sont bien connus dans l'état de la technique, tels que, par exemple, halogène (chlore ou brome), azide, imidazolide, *p*-nitrophénoxy, 1-benzotriazole, O-N-succinimide, acyloxy et, plus particulièrement, pivaloyloxy, alcoycarbonyloxy tel que, par exemple, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OCO-O-, dialkyl- ou dicycloalkyl-O-uréide.

Une série de méthodes appropriées pour la préparation de dérivés activés d'acide carboxylique est proposée par J. March dans *Advanced Organic Chemistry*, ed. John Wiley & Sons.

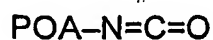
Lorsque la fonction latente comprend une fonction carboxy libre, il est souhaitable de mettre en œuvre sa réaction avec le(s) groupe(s) amino du composé de formule I en présence d'un agent activateur tel que par exemple le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) ou le tétrafluoroborate d'O-

[(cyano(éthoxycarbonyl)méthylène)amino]-1,1,3,3-tétraméthyluronium (TOTU).

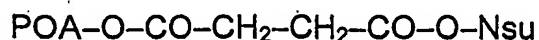
On se rapportera par exemple à Proceedings of the 21 European Peptide Symposium, Peptides, 1990, E. Giralt et D. Andreu éditeurs, Escom, Leiden, 1991.

De façon schématique, on représente par POA-Fo le composé intermédiaire portant la fonction réactive capable de réagir avec le groupe amino. Dans cette formule, POA désigne un polyoxyalkylène et Fo une fonction capable de réagir avec un groupe amino.

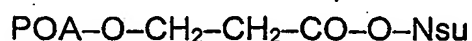
Des exemples préférés de ce composé POA-Fo sont les suivants :



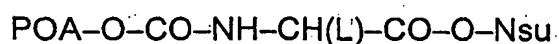
III



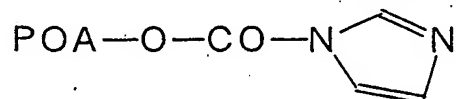
IV



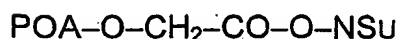
V



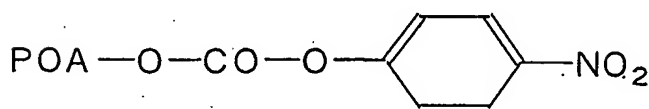
VI



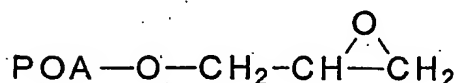
VII



VIII

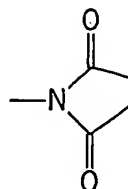


IX



X

Dans ces formules, -Nsu désigne le groupe



; et POA

un groupe polyoxyalkyléné de formule  $R_3-(O-alk_o)_n$   
 où  $R_3$  et  $n$  sont tels que définis ci-dessus et  $alk_o$  représente alkylène, linéaire  
 ou ramifié, de préférence en  $C_2-C_{10}$ , mieux encore en  $C_2-C_6$ , par exemple en  
 $C_2-C_3$ .

### Méthode A

Cette méthode illustre la préparation d'un composé de formule III.

Les étapes réactionnelles mises en œuvre sont rapportées dans le  
 schéma 1 ci-dessous.

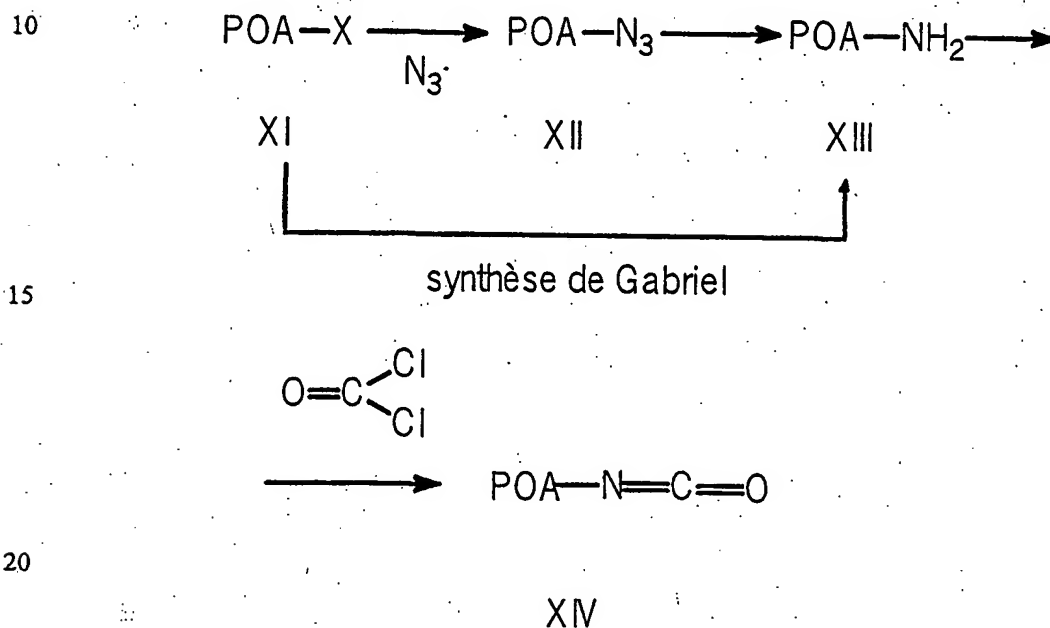


Schéma 1

Dans ce schéma, POA est tel que défini ci-dessus. Dans une première  
 25 étape, on fait réagir un polyoxyalkylène linéaire portant un groupe partant X à  
 l'une de ses extrémités (et par exemple un atome d'halogène, une fonction  
 arylsulfonyloxy éventuellement substituée, telle que tosyloxy, ou une fonction  
 alkylsulfonyloxy éventuellement substituée telle que métyloxy) avec un ion  
 azoture (provenant par exemple d'un azoture de métal alcalin).

30 L'azide résultant est réduit soit par hydrogénation catalytique, soit par  
 action d'un hydruure tel que le borohydruure de sodium ou l'hydruure de lithium et  
 aluminium de façon à conduire au dérivé amino XIII.

En variante, le composé Intermédiaire de formule XI peut être transformé en dérivé amino XIII par synthèse de Gabriel. Dans ce cas, le composé de formule XI est traité par un phthalimide de métal alcalin ou un succinimide de métal alcalin puis le composé résultant est hydrolysé, par exemple par action d'une base telle qu'un hydroxyde. La synthèse de Gabriel est notamment décrite dans Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 919-930 (1968).

L'étape suivante consiste à faire réagir le dérivé amino résultant, de formule XIII, avec du phosgène. Cette dernière étape met en jeu une réaction classique de préparation d'isocyanate. Pour sa réalisation, l'homme du métier pourra se référer à Chem. Soc. Rev. 3, 209-230 (1974).

### Méthode B

Cette méthode illustre la synthèse d'un composé de formule III dans lequel POA désigne un polyéthylèneglycol (PEG).

Le schéma 2 ci-dessous illustre la voie de synthèse correspondante.

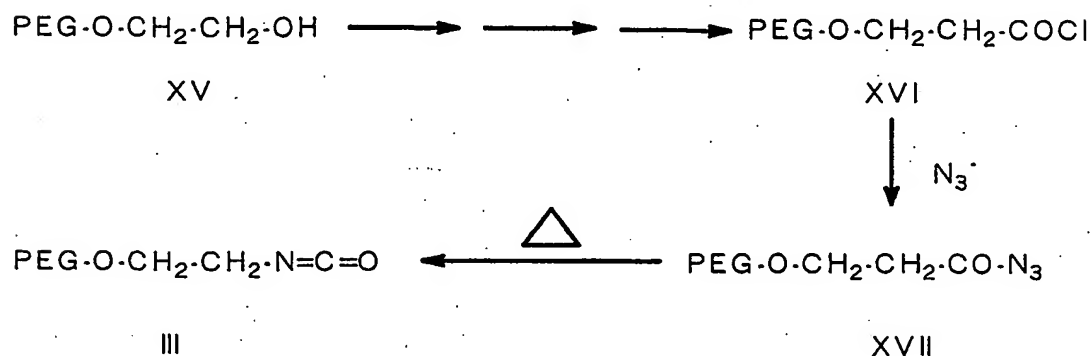


Schéma 2

Dans un premier temps, on transforme un polyéthylèneglycol de formule XV présentant une extrémité -OH libre (et dont l'autre extrémité est éventuellement protégée par un groupement protecteur approprié) en chlorure d'acide de formule XVI. Cette transformation peut être réalisée simplement par mise en oeuvre de la séquence de réactions suivantes :

- la fonction hydroxy terminale du composé XV est transformée en groupe partant, par exemple en atome d'halogène, en fonction arylsulfonyloxy éventuellement substituée (tosyloxy) ou en fonction alkylsulfonyloxy éventuellement substituée (métyloxy) ;

5       - le composé résultant est mis à réagir avec un ion cyanure (par exemple provenant d'un cyanure de métal alcalin) dans les conditions classiques préconisées dans la technique pour la préparation de nitriles ;

10       - l'hydrolyse du dérivé nitrile ainsi obtenu conduit à l'acide carboxylique correspondant. Les conditions de mise en oeuvre de cette réaction font également partie des connaissances de l'homme du métier ;

- l'acide carboxylique est alors converti de façon conventionnelle en chlorure d'acide correspondant (par exemple par action de  $\text{SOCl}_2$ ).

L'étape suivante consiste à faire réagir l'acide carboxylique obtenu de formule XVI avec un azoture tel qu'un azoture de métal alcalin.

15       La pyrolyse de l'acylazide résultant, de formule XVII, conduit à l'isocyanate correspondant par réarrangement de Curtius dans les conditions habituelles prescrites dans la littérature. On pourra par exemple se reporter à Banthorpe, "The chemistry of the Azido Group", pp. 397-405, Interscience, New-York, 1971.

20

### Méthode C

Cette méthode illustre la préparation d'un composé de formule IV.

Le schéma réactionnel proposé est le suivant :

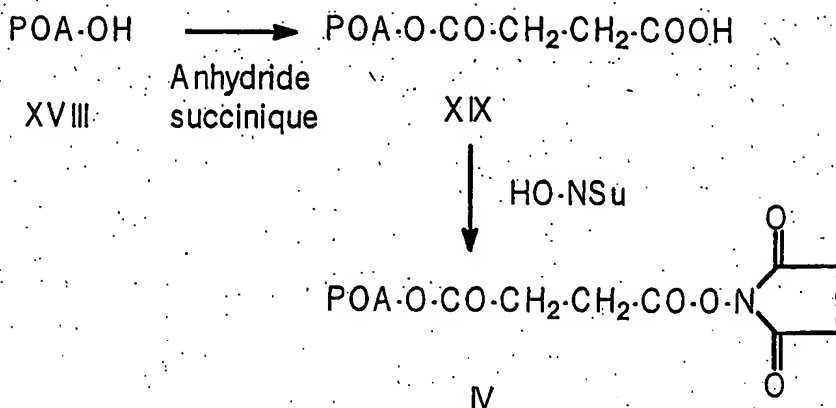


Schéma 3

Dans ce schéma, NSu désigne le groupe N-succinimidyle et POA un polyoxyalkylène tel que défini ci-dessus.

Dans une première étape, on fait réagir le groupe hydroxy terminal d'un polyoxyalkylène (dont l'autre extrémité est éventuellement protégée par un groupe protecteur approprié) avec de l'anhydride succinique, et on isole le composé résultant de formule XIX. Cette réaction est mise en oeuvre dans les conditions classiques de la chimie organique.

Le composé souhaité de formule IV est obtenu par réaction de l'acide XIX avec le N-hydroxysuccinimide, le cas échéant après activation de la fonction acide carboxylique. Une activation de la fonction carboxylique peut par exemple être obtenue en présence de carbodiimides tels que les dicyclohexylcarbodiimides et diisopropylcarbodiimides.

#### Méthode D

Préparation d'un composé de formule V dans lequel POA représente une chaîne de polyéthylèneglycol (PEG).

Une variante de synthèse est notamment illustrée sur le schéma 4.



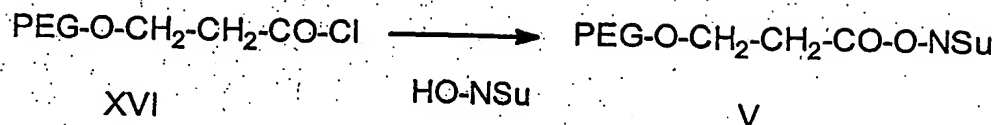


Schéma 4

La réaction du N-hydroxysuccinimide sur le chlorure d'acide de formule XVI conduit au composé V souhaité. Cette réaction met en oeuvre les conditions habituelles connues de l'homme du métier. On opère notamment en présence d'une base, de préférence une base organique. Des bases appropriées sont, par exemple, la N-méthylmorpholine, la triéthylamine, la tributylamine, la diisopropyléthylamine, la dicyclohexylamine, la N-méthylpipéridine, la pyridine, la 4-(1-pyrrolidinyl)pyridine, la picoline, la 4-(N,N-diméthylamino)pyridine, la 2,6-di-t-butyl-4-méthylpyridine, la quinoléine, la N,N-diméthylamine, la N,N-diéthylaniline, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-ène (DBU), le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (DBN) et le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO ou triéthylènediamine).

Plus particulièrement, on utilise la pyridine ou la triéthylamine.

### Méthode E

Préparation d'un composé de formule VI dans lequel POA représente une chaîne de polyéthylèneglycol (PEG).

Le schéma 5 illustre une variante type de synthèse.

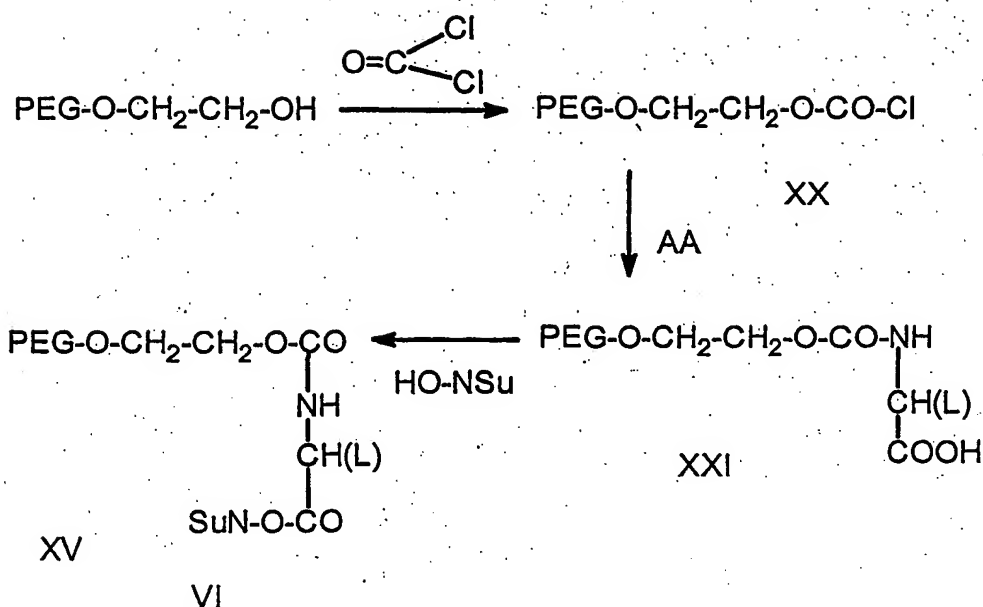


Schéma 5

Dans le schéma 5, PEG est tel que défini ci-dessus, AA désigne un  $\alpha$ -aminoacide de formule  $\text{H}_2\text{N-CH(L)-COOH}$  et -NSu désigne le groupe N-succinimidyle.

Dans une première étape, on fait réagir du phosgène sur la fonction hydroxy terminale d'un polyéthylèneglycol dont l'autre extrémité est éventuellement protégée par un groupe protecteur approprié. Cette réaction conduit dans les conditions classiques, au composé XX.

Dans une deuxième étape, on fait réagir le chlorure d'acide carboxylique XX avec un  $\alpha$ -aminoacide dans lequel, le cas échéant, les fonctions réactives autres que la fonction amino ont été protégées.

Le composé XXI résultant est alors estérifié par action de N-hydroxysuccinimide, éventuellement en présence d'un activateur approprié tel qu'un carbodiimide. Des exemples de carbodiimides sont les dicyclohexylcarbodiimides et les diisopropylcarbodiimides.

Les fonctions protectrices sont éliminées avant ou après réaction avec le N-hydroxysuccinimide suivant le cas.

Méthode F

Préparation d'un composé de formule VII dans lequel POA représente une chaîne de polyéthylèneglycol (PEG).

Le schéma 6 représente une méthode de synthèse appropriée.

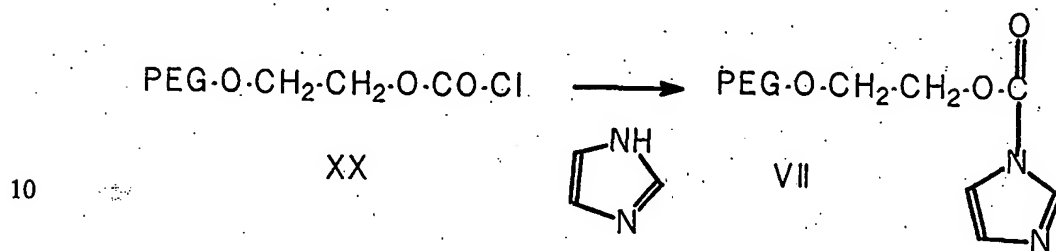


Schéma 6

La réaction du composé XX dont la synthèse a été décrite ci-dessus (schéma 5) avec l'imidazole conduit dans les conditions habituelles (et notamment en présence d'une base) au composé VII souhaité. La base est de préférence une base organique telle que définie ci-dessus à la méthode D, plus particulièrement la pyridine ou la triéthylamine.

Méthode G

Préparation d'un composé de formule VIII dans lequel POA désigne un polyéthylèneglycol (PEG).

Le schéma 7 illustre la synthèse proposée pour ce composé.

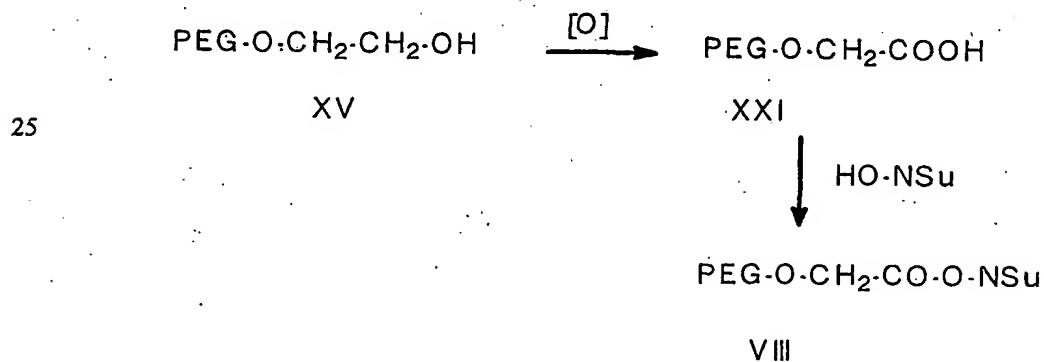


Schéma 7

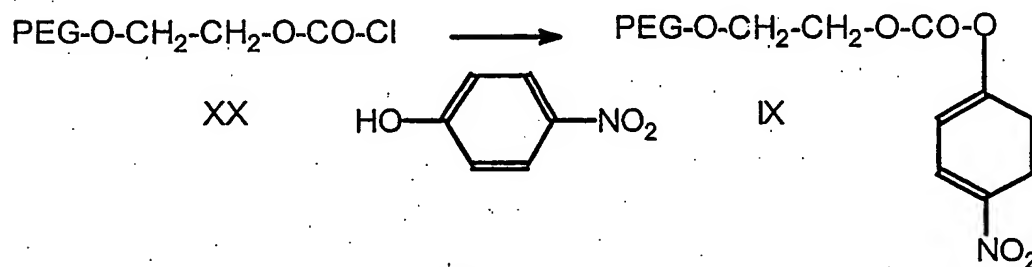
NSu et PEG sont tels que définis ci-dessus. La fonction  $-\text{CH}_2\text{OH}$  terminale d'un polyéthylèneglycol dont l'autre extrémité est éventuellement protégée est tout d'abord oxydée de façon conventionnelle en fonction carboxy.

Le composé résultant de formule XXI est mis à réagir avec le N-hydroxysuccinimide pour conduire au composé attendu de formule VIII. Les conditions réactionnelles sont semblables à celles mises en jeu dans le cas de la transformation du composé XIX en composé IV (schéma 3).

### Méthode H

Préparation d'un composé de formule IX dans lequel POA désigne un polyéthylèneglycol (PEG).

Le schéma 8 rapporte une variante simple de synthèse.



La réaction du chlorure d'acide XX dont la préparation a été décrite ci-dessus, avec le paranitrophénol, est mise en oeuvre dans les conditions classiques et conduit au composé attendu de formule IX. On opère notamment en présence d'une base organique, telle que définie ci-dessus et plus particulièrement la triéthylamine ou la pyridine.

### Méthode I

Préparation d'un composé de formule X. Pour ce faire, on se référera par exemple au schéma 9 ci-dessous :

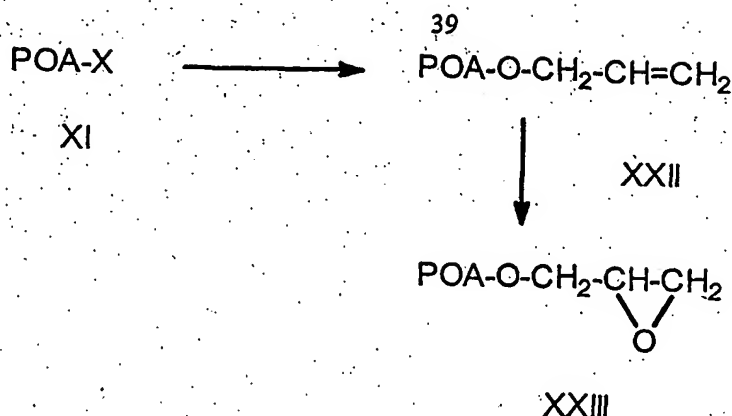


Schéma 9

Dans une première étape, on fait réagir un polyoxyalkylène linéaire portant un groupe partant X à l'une de ses extrémités (tel qu'un atome d'halogène, un groupe arylsulfonyloxy éventuellement substitué - tosyloxy - ou alkylsulfonyloxy éventuellement substitué - métyloxy) et dont l'autre extrémité est éventuellement protégée par un groupe protecteur avec de l'alcool allylique dans les conditions habituelles d'une substitution nucléophile.

Puis le composé résultant est époxydé par exemple par action d'un peracide tel que l'acide métachloroperbenzoïque, l'acide perbenzoïque ou l'acide peracétique.

Pour la mise en oeuvre des méthodes A à G ci-dessus, il est possible de protéger l'une des extrémités des polyoxyalkylène ou polyéthylèneglycol utilisés comme produit de départ.

Des exemples de groupes protecteurs appropriés sont les groupes alcoxy (et notamment méthoxy ou éthoxy).

On notera que les composés III à X ci-dessus sont généralement disponibles dans le commerce.

Quoi qu'il en soit, leur synthèse est facilement mise en oeuvre ainsi qu'illustré ci-dessus et fait appel à des méthodes connues de la chimie organique. Les composés intermédiaires III à X ci-dessus portent chacun une fonction capable de réagir avec un groupe amino.

La réaction de ces composés avec un composé de formule I conduit donc au dérivé polyoxyalkyléné attendu (i).

Les conditions opératoires pour cette dernière réaction dépendent du type de composé POA-Fo.

La réaction peut être réalisée sans solvant ou en présence d'un solvant. Dans ce cas, un solvant aprotique polaire est préféré.

Un solvant approprié est un hydrocarbure halogéné aliphatique (tel que le dichlorométhane ou le trichloréthylène) ou un hydrocarbure aromatique halogéné (tel que le benzène ou le toluène halogéné).

La température réactionnelle dépend de la réactivité de la fonction Fo. Elle varie généralement entre la température ambiante et la température de reflux du milieu réactionnel.

Il va sans dire que les quantités respectives de composés de formule I et de l'intermédiaire POA-Fo mises en jeu dans cette réaction dépendant de la structure visée du dérivé polyoxyalkyléné intermédiaire (I).

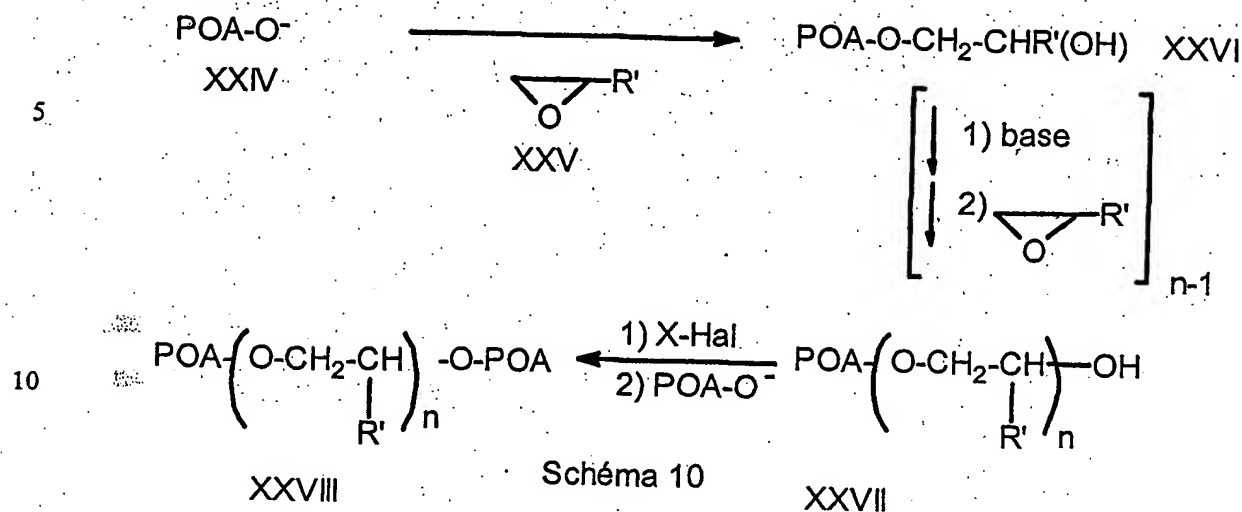
Lorsque (i) comprend un groupe  $G_1$ , on utilisera de préférence moins d'un équivalent molaire du composé POA-Fo.

Lorsque (i) comprend un groupe  $G_2$ , on utilisera de préférence au moins deux équivalents molaires du composé POA-Fo.

Lorsque les groupes  $G_1$  et/ou  $G_2$  sont reliés à l'extrémité d'une chaîne latérale de polyoxyalkylène, la synthèse du dérivé polyoxyalkyléné (i) sera réalisée simplement par l'homme du métier au départ de composés commerciaux.

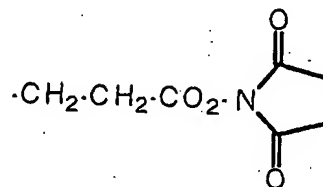
Les dérivés polyoxyalkylénés (i) dans lesquels les groupes NH des groupes  $G_1$  et/ou  $G_2$  sont reliés à un motif interne de la chaîne polyoxyalkylénée par l'intermédiaire d'une chaîne pontante peuvent être préparés par mise en oeuvre d'une méthode analogue à la méthode J proposée ci-dessous, laquelle illustre plus précisément le cas d'une chaîne pontante de formule  $-\text{alk}-\text{CO}-$ , où  $-\text{CO}-$  est relié à la fonction NH des groupes  $G_1$  et/ou  $G_2$  et alk est directement lié à la chaîne polyoxyalkylénée. Il doit être entendu que alk est tel que défini ci-dessus.

41

Méthode J

15

Dans ce schéma, R' représente



20 L'anion XXIV est préparé simplement en faisant réagir la fonction hydroxy terminale d'un polyoxyalkylène dont l'autre extrémité est éventuellement protégée par un groupe protecteur approprié avec une base.

Des exemples de bases organiques appropriées sont la N-méthylmorpholine, la triéthylamine, la tributylamine, la diisopropyléthylamine, la dicyclohexylamine, la N-méthylpipéridine, la pyridine, la 4-(1-pyrrolidinyl)pyridine, la picoline, la 4-(N,N-diméthylamino)pyridine, la 2,6-di-*t*-butyl-4-méthylpyridine, la quinoléine, la N,N-diméthylaniline et la N,N-diéthylaniline.

Des exemples de bases inorganiques appropriées sont NaOH, KOH, NaHCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et NaH.

30 L'anion résultant réagit ensuite sur l'époxyde XXV, provoquant l'ouverture de l'époxyde et la formation de l'alcool XXVI.

Ce dernier est soumis à nouveau à l'action d'une base et l'alcoolate obtenu est de nouveau mis à réagir avec l'époxyde XXV.

Ces deux dernières étapes sont répétées le nombre nécessaire de fois.

Puis, l'alcool de formule XXVII est mis à réagir avec un dérivé X-Hal où  
5 X représente arylsulfonyloxy (tosyloxy) ou alkylsulfonyloxy (métyloxy) et Hal représente un atome d'halogène.

Le composé résultant réagit sur un alcoolate de type XXIV pour conduire au composé souhaité de formule XXVIII.

Le composé XXVIII conduit facilement au dérivé (i) polyoxyalkyléné par  
10 réaction avec un composé de formule I, les fonctions  $-CO_2-NSu$  de ce composé réagissant avec les fonctions aminométhyle du composé I.

Les conditions réactionnelles pour cette dernière réaction sont semblables à celles indiquées ci-dessus pour la réaction de POA-Fo avec le composé I. On notera cependant que dans la mesure où le composé XXVII  
15 comprend n fonctions  $-CO_2NSu$ , il sera possible de greffer jusqu'à n groupes  $G_1$  et/ou  $G_2$  sur la chaîne polyoxyalkylénée.

Les composés hydrosolubles de l'invention sont utilisables comme ligands dans la préparation de complexes métalliques hydrosolubles appropriés à la catalyse asymétrique des réactions d'hydrogénation,  
20 d'hydrosilylation, d'hydroboration de composés insaturés, d'époxydation d'alcools allyliques, d'hydroxylation vicinale, d'hydrovinylation, d'hydroformylation, de cyclopropanation, d'isomérisation d'oléfines, de polymérisation du propylène, d'addition de composés organométalliques à des aldéhydes, d'alkylation allylique, des réactions de type aldol, des réactions de  
25 Diels-Alder et, de façon générale, des réactions de formation de liaisons C-C (telles que les substitutions allyliques ou les couplages croisés de Grignard).

Comme ligand, il est également possible d'utiliser un mélange de composés de formule  $\alpha$ . On peut notamment utiliser un composé de formule II et son dérivé monopolyoxyalkyléné correspondant.

30 Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, les complexes sont utilisés pour l'hydrogénation des liaisons  $C=O$ ,  $C=C$  et  $C=N$ .



Les complexes utilisables dans ce type de réactions sont des complexes du rhodium, du ruthénium, du palladium, du platine, de l'iridium, du cobalt, du nickel ou du rhenium, de préférence des complexes du rhodium, du ruthénium, de l'iridium, du palladium et du platine. De façon encore plus avantageuse, on utilise les complexes du rhodium, du ruthénium ou de l'iridium.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne les complexes des ligands hydrosolubles de formule  $\alpha$ . Des complexes préférés sont ceux du rhodium, du ruthénium ou de l'iridium.

Des exemples spécifiques desdits complexes de la présente invention sont donnés ci-après, sans caractère limitatif.

Dans les formules suivantes, P représente un ligand selon l'invention.

Un groupe préféré des complexes du rhodium et de l'iridium est défini par la formule :



dans laquelle :

P représente un ligand selon l'invention ;

$\text{Y}_1$  représente un ligand anionique coordinant ;

Me représente l'iridium ou le rhodium ; et

Lig représente un ligand neutre.

Parmi ces composés, ceux dans lesquels :

- Lig représente une oléfine ayant de 2 à 12 atomes de carbone ;

-  $\text{Y}_1$  représente un anion  $\text{PF}_6^-$ ,  $\text{PCl}_6^-$ ,  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{BCl}_4^-$ ,  $\text{SbF}_6^-$ ,  $\text{SbCl}_6^-$ ,  $\text{BPh}_4^-$ ,  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{CN}^-$ ,  $\text{CF}_3\text{SO}_3^-$ , halogène, de préférence  $\text{Cl}^-$  ou  $\text{Br}^-$ , un anion 1,3-dicétonate, alkylcarboxylate, halogénoalkylcarboxylate avec un radical alkyle inférieure (de préférence en  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), un anion phénylcarboxylate ou phénolate dont le cycle benzénique peut être substitué par des radicaux alkyle inférieurs (de préférence en  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) et/ou des atomes d'halogène,

sont particulièrement préférés.

Dans la formule XXX,  $\text{Lig}_2$  peut représenter deux ligands Lig tels que définis ci-dessus ou un ligand bidenté tel que ligand bidenté, linéaire ou cyclique, polyinsaturé et comprenant au moins deux insaturations.

On préfère selon l'invention que Lig<sub>2</sub> représente le 1,5-cyclooctadiène, le norbornadiène ou bien que Lig représente l'éthylène.

Par radicaux alkyle inférieurs, on entend généralement un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

D'autres complexes d'iridium sont ceux de formule :



dans laquelle Lig, P et Y<sub>1</sub> sont tels que définis pour la formule XXX.

Un groupe préféré de complexes du ruthénium est constitué des composés de formule :



dans laquelle :

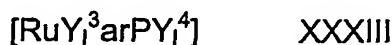
- P représente un ligand selon l'invention ;
  - Y<sub>1</sub><sup>1</sup> et Y<sub>1</sub><sup>2</sup>, identiques ou différents, représentent un anion PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, PCl<sub>6</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, BCl<sub>4</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, SbCl<sub>6</sub><sup>-</sup>, BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, un atome d'halogène, plus particulièrement chlore ou brome ou un anion carboxylate, préférentiellement acétate, trifluoroacétate ;
  - m est un entier non nul supérieur à 1 ;
- étant entendu que lorsque m est 1, alors Y<sub>1</sub><sup>1</sup> et/ou Y<sub>1</sub><sup>2</sup> peuvent représenter en outre B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>.

Lorsque m = 1, le complexe XXXII est un monomère.

Lorsque m = 2, le complexe XXXII est un dimère.

Lorsque m est supérieur à 2, le complexe XXXII est un polymère.

D'autres complexes du ruthénium sont ceux répondant à la formule XXXIII suivante :



dans laquelle :

- P représente un ligand selon l'invention ;
- ar représente le benzène, le p-méthylisopropylbenzène ou l'hexaméthylbenzène ;

Y<sub>1</sub><sup>3</sup> représente un atome d'halogène, de préférence chlore ou brome ;

Y<sub>1</sub><sup>4</sup> représente un anion, de préférence un anion PF<sub>6</sub><sup>-</sup>, PCl<sub>6</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, BCl<sub>4</sub><sup>-</sup>, B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub><sup>-</sup>, SbF<sub>6</sub><sup>-</sup>, SbCl<sub>6</sub><sup>-</sup>, BPh<sub>4</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub><sup>-</sup>.

Il est également possible de mettre en oeuvre dans le procédé de l'invention des complexes à base de palladium et de platine.

Comme exemples plus spécifiques desdits complexes, on peut mentionner entre autres  $\text{Pd}(\text{hal})_2\text{P}$  et  $\text{Pt}(\text{hal})_2\text{P}$  où P représente un ligand selon l'invention et hal représente halogène tel que, par exemple, le chlore.

Les complexes comprenant un ligand selon l'invention et le métal de transition peuvent être préparés selon les procédés connus décrits dans la littérature.

Les complexes sont généralement préparés à partir d'un précatalyseur dont la nature varie suivant le métal de transition sélectionné.

Dans le cas des complexes du rhodium, le précatalyseur est par exemple l'un des composés suivants :  $[\text{Rh}^I(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$  ;  $[\text{Rh}^I(\text{COD})\text{Cl}]_2$  où COD désigne le cyclooctadiène ; ou le  $\text{Rh}^I(\text{acac})(\text{CO})_2$  où acac désigne l'acétylacétonate.

Dans le cas des complexes du ruthénium, des précatalyseurs convenant particulièrement bien sont le bis-(2-méthylallyl)-cycloocta-1,5-diène ruthénium et le  $[\text{RuCl}_2(\text{benzène})]_2$ . On peut citer également le  $\text{Ru}(\text{COD})(\eta^3\text{-(CH}_2)_2\text{CHCH}_3)_2$ .

A titre d'exemple, au départ du bis-(2-méthylallyl)-cycloocta-1,5-diène ruthénium, on prépare une solution ou suspension contenant le précatalyseur métallique, un ligand et un solvant parfaitement dégazé tel que l'acétone (la concentration en ligand de la solution ou suspension variant entre 0,001 et 1 mol/l), à laquelle on ajoute une solution méthanolique d'acide bromhydrique. Le rapport du ruthénium au brome varie avantageusement entre 1:1 et 1:4, de préférence entre 1:2 et 1:3. Le rapport molaire du ligand au métal de transition est quant à lui d'environ 1. Il peut être compris entre 0,8 et 1,2.

Lorsqu'on utilise cette méthode, il est possible de réaliser la salification d'un composé de formule I et la complexation du sel résultant par le ruthénium de façon simultanée. Pour cela, il suffit de mettre en oeuvre la complexation dans les conditions décrites ci-dessus, directement au départ d'un composé diaminométhylé de formule I.

De façon analogue, on peut envisager la préparation directe du complexe catalyseur à partir d'un composé de formule I par salification et complexation simultanée. Pour ce faire, il suffit de réaliser la réaction de complexation au départ du complexe précurseur approprié en présence d'un acide organique ou minéral.

Ainsi, on peut préparer des complexes du rhodium, du ruthénium, du palladium, du platine, de l'iridium, du cobalt, du nickel ou du rhénium et plus généralement des complexes de métaux de transition.

Lorsque le précatalyseur est  $[\text{RuCl}_2(\text{benzène})]_2$ , le complexe est préparé par mélange du précatalyseur, du ligand et d'un solvant organique et le milieu réactionnel est maintenu à une température comprise entre 15 et 150° C pendant 1 minute à 24 heures, de préférence 30 à 120° C pendant 10 minutes à 5 heures.

A titre de solvant, on peut mentionner les hydrocarbures aromatiques (tels que benzène, toluène et xylène), les amides (tels que le formamide, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidinone ou l'hexaméthylphosphorylamide), les alcools (tels que l'éthanol, le méthanol, le n-propanol et l'isopropanol) et leurs mélanges.

De manière préférée, lorsque le solvant est un amide, notamment le diméthylformamide, on chauffe le mélange du ligand, du précatalyseur et du solvant entre 80 et 120° C.

En variante, lorsque le solvant est un mélange d'un hydrocarbure aromatique (tel que le benzène) avec un alcool (tel que l'éthanol), on chauffe le milieu réactionnel à une température comprise entre 30 et 70° C.

Le catalyseur est alors récupéré selon les techniques classiques (filtration ou cristallisation) et utilisé dans des réactions asymétriques. Néanmoins, la réaction devant être catalysée par le complexe ainsi préparé peut être mise en oeuvre sans isolement intermédiaire du complexe catalyseur.

Dans la suite, le cas de l'hydrogénation (exemple type de réaction qui est avantageusement catalysée par les complexes de l'invention) est exposé en détail.

Le substrat insaturé, en solution dans un solvant comprenant le catalyseur, est placé sous pression d'hydrogène.

L'hydrogénation est par exemple effectuée à une pression variant entre 1,5 et 100 bar, et à une température comprise entre 20° C et 100° C.

5 Les conditions exactes de mise en oeuvre dépendent de la nature du substrat devant être hydrogéné. Néanmoins, dans le cas général, une pression de 20 à 80 bars, de préférence de 30 à 50 bars, et une température de 30 à 70° C, conviennent particulièrement bien.

10 Les complexes de l'invention étant hydrosolubles, la réaction d'hydrogénation est mise en oeuvre soit en milieu aqueux ou hydroorganique monophasique, soit en milieu hydroorganique biphasique.

Lorsque le substrat est hydrosoluble ou soluble dans un solvant organique miscible à l'eau dans les proportions nécessaires à la solubilisation du substrat, la réaction d'hydrogénation est réalisée en milieu monophasique.

15 Des solvants organiques miscibles à l'eau appropriés sont le diméthylformamide et les alcools aliphatiques en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tels que le méthanol ou le propanol.

Lorsque le substrat n'est pas soluble dans l'un de ces solvants ou n'est pas hydrosoluble, la réaction d'hydrogénation est réalisée en milieu biphasique.  
20 Le substrat peut être solubilisé dans un solvant organique qui est généralement un hydrocarbure aliphatique, cyclique saturé ou aromatique. Des exemples de solvants appropriés sont le cyclohexane ou le toluène.

Le rapport des phases respectives dans le milieu biphasique est quelconque. De manière préférée, on maintient le rapport de la phase  
25 organique à la phase aqueuse entre 0,5 :1 et 5:1, de préférence entre 1 :1 et 3 :1.

En variante, le substrat constitue à lui seul la phase organique.

Le rapport molaire du substrat au catalyseur varie généralement de 1/100 à 1/100 000, de préférence de 1/20 à 1/2000. Ce rapport est par  
30 exemple de 1/1000.

Les complexes du rhodium préparés à partir des ligands de l'invention sont plus spécialement appropriés à la catalyse asymétrique des réactions d'isomérisation d'oléfines.

L'élimination du catalyseur du milieu réactionnel est facilitée de par les caractéristiques mêmes d'hydrosolubilité ou de structure du catalyseur.

Lorsque la réaction asymétrique (et par exemple la réaction d'hydrogénation) est mise en oeuvre en milieu biphasique, le catalyseur est simplement éliminé par séparation de la phase aqueuse. Lorsque la réaction asymétrique (et par exemple la réaction d'hydrogénation) est mise en oeuvre en milieu monophasique aqueux ou hydroorganique, le catalyseur est séparé du milieu réactionnel par nanofiltration.

La technique de nanofiltration est plus particulièrement appropriée au cas des catalyseurs de type polymérique. L'application de cette technique est par exemple illustrée dans Tetrahedron : Asymmetry, vol. 8, n° 12, 1975-1977, 1997.

Selon un mode de réalisation préféré de l'invention, le complexe de l'invention est utilisé en association avec un additif hydrosoluble qui peut être une amine hydrosoluble, un polyoxyalkylène tel qu'un polyéthylèneglycol, ou un de ses éthers monoalkyliques ou dialkyls correspondants.

On peut ainsi améliorer l'énantiosélectivité de la réaction catalytique.

Les polyoxyalkylènes utilisables présentent préférentiellement au moins 20, mieux encore de 20 à 150, par exemple de 50 à 120 motifs oxyalkylène.

Pour une valeur du nombre de motifs oxyalkylène compris entre 20 et 150, la masse molaire du polyoxyalkylène est comprise entre 1000 et 9000.

Pour une valeur du nombre de motifs oxyalkylène compris entre 50 et 120, la masse molaire du polyoxyalkylène est comprise entre 3000 et 7000.

De préférence, le polyoxyalkylène est un polyéthylèneglycol.

A titre d'éther monoalkylique ou dialkyls, on peut citer les éthers de (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle et notamment les éthers de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle. Plus particulièrement, les éthers méthyliques et éthyliques sont préférés. Il doit être entendu que le radical alkyle est tel que généralement défini ci-dessus.

En tant qu'autre additif hydrosoluble utilisable, on peut citer les composés décrits dans les références suivantes :

- SENDLER J.H., Membran Mimetic Chem., 1982, Wiley & Sons, N.Y.,

- BENTON C.A., SAVELLI G., Adv. Phys. Org. Chem., 1986, 22, p. 213,

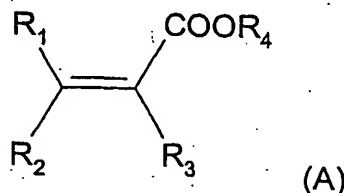
5 lesquels sont connus pour influencer de façon positive l'énantiosélectivité des réactions organiques du fait de leur aptitude à favoriser la formation de systèmes micellaires.

- OEHME G.; PEATZOLD E. ; SELKE R., J. Mol. Catal., 1992, 71, décrit plus particulièrement des composés influençant favorablement l'hydrogénation asymétrique par des complexes du rhodium.

Les complexes du ruthénium préparés à partir des ligands de l'invention sont plus spécialement appropriés à la catalyse asymétrique des réactions d'hydrogénation de liaisons carbonyle, de liaisons C=C et de liaisons C=N.

15 Pour ce qui est de l'hydrogénation de doubles liaisons, les substrats appropriés sont de type acide carboxylique  $\alpha,\beta$ -insaturé et/ou dérivés d'acide carboxylique  $\alpha,\beta$ -insaturé. Ces substrats sont décrits dans EP 95943260.0.

L'acide carboxylique  $\alpha,\beta$ -insaturé et/ou son dérivé répond plus particulièrement à la formule A :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>, représentent un atome d'hydrogène ou n'importe quel groupe hydrocarboné, dans la mesure où :

. si R<sub>1</sub> est différent de R<sub>2</sub> et différent d'un atome d'hydrogène alors R<sub>3</sub> peut être n'importe quel groupe hydrocarboné ou fonctionnel désigné par R,

. si R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène et si R<sub>1</sub> est différent de R<sub>2</sub>, alors R<sub>3</sub> est différent d'un atome d'hydrogène et différent de -COOR<sub>4</sub>,

si  $R_1$  est identique à  $R_2$  et représente n'importe quel groupe hydrocarboné ou fonctionnel désigné par  $R$ , alors  $R_3$  est différent de  $-\text{CH}-(R)_2$  et différent de  $-\text{COOR}_4$ .

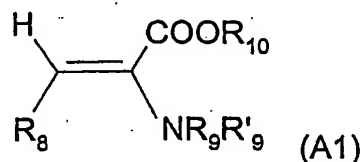
- l'un des groupes  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  pouvant représenter un groupe fonctionnel.

Comme exemple spécifique, on peut mentionner entre autres, l'acide 2-méthyl-2-buténoïque.

Un premier groupe de substrats préférés est formé par les acides acryliques substitués précurseurs d'aminoacides et/ou dérivés.

Sous le terme acides acryliques substitués, on entend l'ensemble des composés dont la formule dérive de celle de l'acide acrylique par substitution d'au plus deux des atomes d'hydrogène portés par les atomes de carbone éthylénique par un groupe hydrocarboné ou par un groupe fonctionnel.

Ils peuvent être symbolisés par la formule chimique suivante :



dans laquelle :

-  $R_9$ ,  $R'_9$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un groupe phényle ou un groupe acyle ayant de 2 à 12 atomes de carbone de préférence, un groupe acétyle ou benzoyle,

-  $R_8$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical arylalkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique ayant de 4 à 7 atomes de carbone,

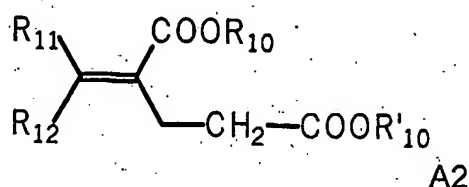
-  $R_{10}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

On peut citer plus particulièrement :



- l' $\alpha$ -acétamidocinnamate de méthyle,
- l'acétamidoacrylate de méthyle,
- l'acide benzamidocinnamique,
- l'acide  $\alpha$ -acétamidocinnamique.

Un second groupe préféré de substrats est constitué de l'acide itaconique et de ses dérivés de formule :



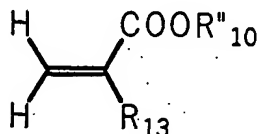
dans laquelle :

-  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un groupe alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 12 atomes de carbone, un radical cycloalkyle ayant de 3 à 8 atomes de carbone, un radical arylalkyle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical aryle ayant de 6 à 12 atomes de carbone, un radical hétérocyclique ayant de 4 à 7 atomes de carbone.

-  $R_{10}$ ,  $R'_{10}$ , identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

Comme exemples plus particuliers, on peut mentionner notamment l'acide itaconique et l'itaconate de diméthyle.

Un troisième groupe préféré de substrats est défini par la formule A3 :



A3

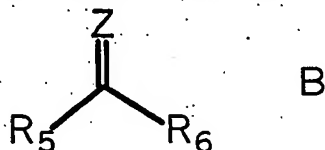
dans laquelle :

-  $R''_{10}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 4 atomes de carbone.

-  $R_{13}$  représente un groupe phényle ou naphthyle, éventuellement porteur d'un ou plusieurs substituants.

Comme exemples spécifiques, on peut citer les substrats conduisant par hydrogénation à l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique (Kétoprofène®), l'acide 2-(4-isobutylphényl)propionique (Ibuprofène®), l'acide 2-(5-méthoxynaphtyl)propionique (Naproxène®).

Pour ce qui est de l'hydrogénation de liaisons carbonyle, les substrats appropriés de type cétonique répondent plus préférentiellement à la formule B :

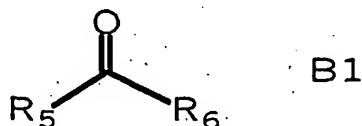


dans laquelle :

- R<sub>5</sub> est différent de R<sub>6</sub>
- R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone comprenant éventuellement un ou plusieurs groupes fonctionnels,
- R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> peuvent former un cycle comprenant éventuellement un autre hétéroatome,
- Z est ou comprend un hétéroatome, oxygène ou azote ou un groupe fonctionnel comprenant au moins un de ces hétéroatomes.

Ces composés sont précisément décrits dans FR 96 08 060 et EP 97930607.3.

Un premier groupe préféré de tels substrats cétoniques a pour formule B1 :



dans laquelle :

- R<sub>5</sub> est différent de R<sub>6</sub>, les radicaux R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un radical hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone comprenant éventuellement une autre fonction cétone et/ou acide, ester, thioacide, thioester ;
- R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> peuvent former un cycle carbocyclique ou hétérocyclique, substitué ou non, ayant de 5 à 6 atomes.

Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement les cétones choisies parmi :

- méthylphénylcétone,
- isopropylphénylcétone,
- 5 - cyclopropylphénylcétone,
- allylphénylcétone,
- p-méthylphénylméthylcétone,
- benzylphénylcétone,
- o-bromoacétophénone,
- 10 -  $\alpha$ - bromoacétone,
- $\alpha$ -dibromoacétone,
- $\alpha$ -chloroacétone,
- $\alpha$ -dichloroacétone,
- $\alpha$ -trichloroacétone,
- 15 - 1-chloro-3,3-dichloroacétone,
- 1-fluoro-2-oxobutane,
- 1-chloro-3-méthyl-2-butanone,
- $\alpha$ -chloroacétophénone,
- 1-chloro-3-phénylacétone,
- 20 -  $\alpha$ -méthylaminoacétone,
- $\alpha$ -diméthylaminoacétone,
- 1-butylamino-2-oxopropane,
- 1-dibutylamino-2-oxopropane.
- 1-méthylamino-2-oxobutane,
- 25 - 1-diméthylamino-2-oxobutane,
- 1-diméthylamino-3-méthyl-2-oxobutane,
- 1-diméthylamino-2-oxopentane,
- $\alpha$ -hydroxyacétone,
- 1-hydroxy-3-méthyl-2-butanone,
- 30 - 1-hydroxy-2-oxobutane,
- 1-hydroxy-2-oxopentane,

- 1-hydroxy-2-oxohexane,
- 1-hydroxy-2-oxo-3-méthylbutane,
- $\alpha$ -hydroxyacétophénone,
- 1-hydroxy-3-phénylacétone,
- $\alpha$ -méthoxyacétone,
- $\alpha$ -méthoxyacétophénone,
- $\alpha$ -butoxyacétophénone,
- $\alpha$ -chloro-p-méthoxyacétophénone,
- $\alpha$ -naphténone,
- 1-éthoxy-2-oxobutane,
- 1-butoxy-2-oxobutane.

Les substrats de type aldéhyde/cétone présentant un second groupe carbonyle en position  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$  par rapport au premier groupe carbonyle sont également particulièrement appropriés dans le cadre de l'invention. Des exemples de tels composés dicétoniques sont :

- 3,4-dioxohexane,
- 4,5-dioxooctane,
- 1-phényl-1,2-dioxopropane,
- 1-phényl-2,3-dioxobutane,
- 1,2-cyclopentanedione,
- 1,2-cyclohexanedione,
- acétylacétone,
- 3,5-heptanedione,
- 1-phényl-1,3-butanedione,
- 1-phényl-1,3-pentanedione,
- 1-phényl-1,3-hexanedione,
- 1-phényl-1,3-heptanedione,
- 1,3-di(trifluorométhyl)-1,3-propanedione,
- 3-chloro-2,4-pentanedione
- 1,5-dichloro-2,4-pentanedione,
- 1,5-dihydroxy-2,4-pentanedione,

- 1,5-dibenzyloxy-2,4-pentanedione,
- 1,5-diamino-2,4-pentanedione,
- 1,5-di(méthylamino)-2,4-pentanedione,
- 1,5-di(diméthylamino)-2,4-pentanedione,
- 5 - 3,5-dioxo-hexanoate de méthyle.
- 3-carbométhoxy-2,4-pentanedione,
- 3-carboéthoxy-2,4-pentanedione,
- 1,3-cyclopentanedione,
- 1,3-cyclohexanedione,
- 10 - 1,3-cycloheptanedione.

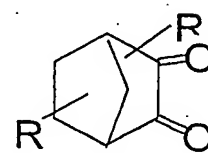
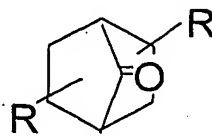
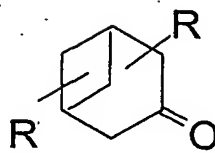
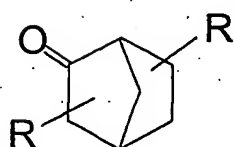
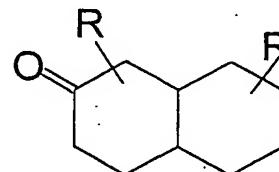
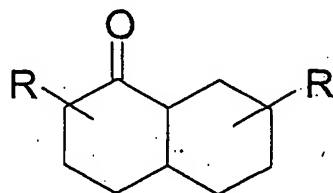
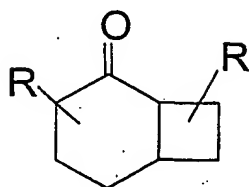
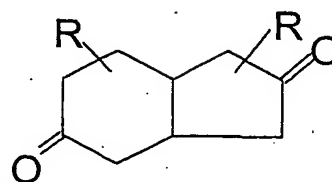
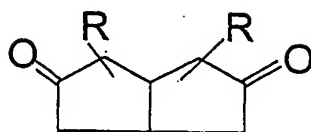
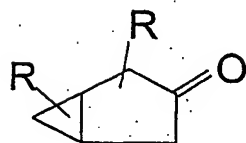
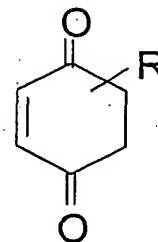
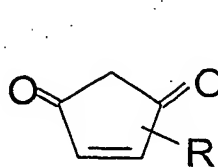
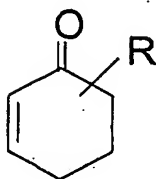
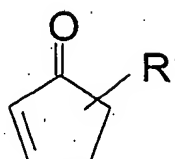
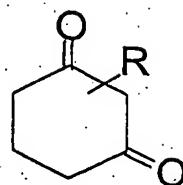
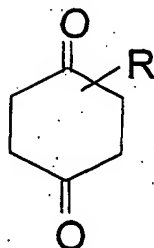
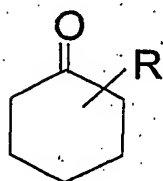
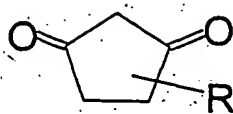
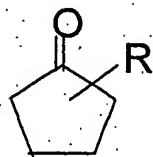
Comme autres substrats convenant particulièrement bien, on peut citer les cétoacides ou leurs dérivés et les céthioacides ou leurs dérivés avec un groupe fonctionnel (acide, ester, thioacide ou thioester) en position  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  ou  $\delta$  par rapport au groupe carbonyle. Des exemples en sont les :

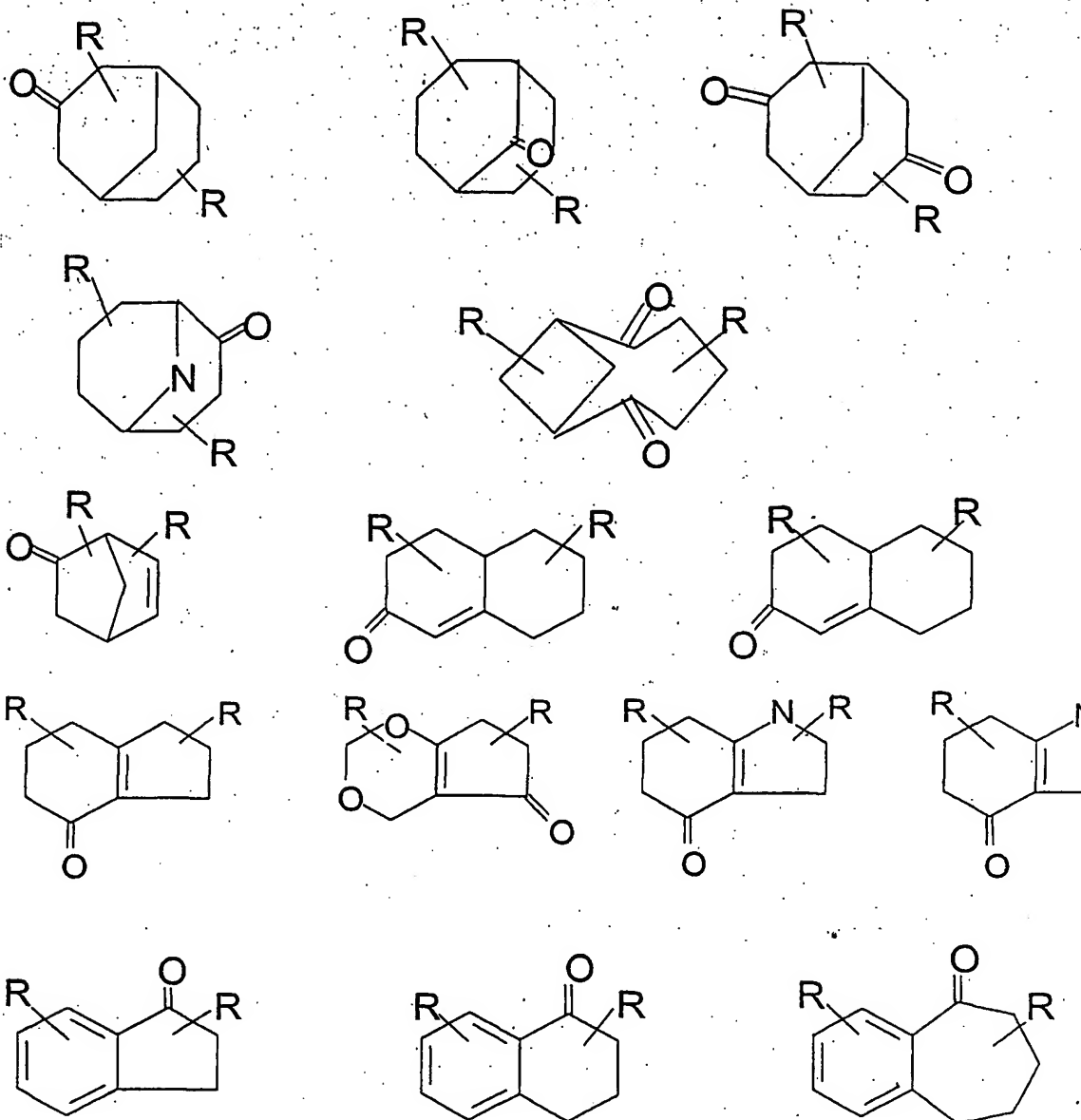
- 15 - acide 2-acétylbenzoïque,
- acide pyruvique,
- acide 2-oxobutanoïque,
- acide p-méthoxyphénylpyruvique,
- acide 3,4-diméthoxyphénylpyruvique,
- 20 - acétoacétate de méthyle,
- acétoacétate d'éthyle,
- acétoacétate de n-propyle,
- acétoacétate d'isopropyle,
- acétoacétate de n-butyle,
- 25 - acétoacétate de t-butyle,
- acétoacétate de n-pentyle,
- acétoacétate de n-hexyle,
- acétoacétate de n-heptyle,
- acétoacétate de n-octyle,
- 30 - 3-oxopentanoate de méthyle,
- 4-fluoroacétoacétate de méthyle,
- 3-trifluorométhyl-3-oxopropanoate d'éthyle,

- 4-hydroxy-3-oxobutanoate d'éthyle,
- 4-méthoxyacétoacétate de méthyle,
- 4-tert-butoxyacétoacétate de méthyle,
- 4-benzyloxy-3-oxobutanoate de méthyle,
- 5 - 4-benzyloxy-3-oxobutanoate d'éthyle,
- 4-amino-3-oxobutanoate de méthyle,
- 3-méthylamino-3-oxobutanoate d'éthyle,
- 4-diméthylamino-3-oxobutanoate de méthyle,
- 4-diméthylamino-3-oxobutanoate d'éthyle,
- 10 - 2-méthylacétoacétate de méthyle,
- 2-méthylacétoacétate d'éthyle,
- 2-chloroacétoacétate d'éthyle,
- 2-acétylsuccinate de diéthyle,
- 2-acétylglutarate de diéthyle,
- 15 - acétylmalonate de diméthyle,
- pyruvate de méthyle,
- 3-méthyl-2-oxobutanoate d'éthyle,
- phénylglyoxolate d'éthyle,
- phénylpyruvate de méthyle,
- 20 - phénylpyruvate d'éthyle.

Il est à noter que lorsque l'on a à faire l'hydrogénation asymétrique d'un  $\gamma$ -cétoacide ou dérivé, le produit obtenu est généralement un dérivé de  $\gamma$ -butyrolactone et dans le cas d'un  $\delta$ -cétoacide, il s'agit d'un dérivé de valérolactone.

25 Comme autres exemples de cétones, on peut mentionner entre autres, les composés cétoniques cycliques, saturés ou insaturés, monocycliques ou polycycliques suivants :





5

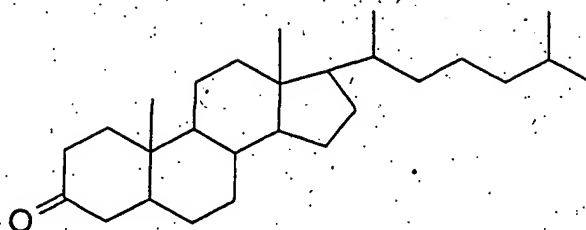
10

où R représente un phényle substitué ou non par des radicaux alkyles, alcoxy ou un atome d'halogène ; ou R représente un groupement alkyle ou cycloalkyle substitué ou non par des radicaux alkyle, alcoxy, ou un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, éther, amine ; ou R représente un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, alcoxy, amine.

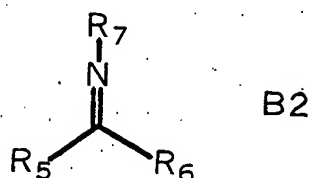
On peut également mettre en oeuvre des cétones de type stéroïde (par exemple 3-cholestanone, 5-cholesten-3-one).



59



Comme autres dérivés cétoniques, on peut citer les composés de formule B2 :



dans laquelle :

- R<sub>5</sub> différent de R<sub>6</sub> ont la signification donnée précédemment,
- R<sub>7</sub> représente :

- un atome d'hydrogène,
- un groupe hydroxyle,
- un groupe OR<sub>17</sub>,
- un radical hydrocarboné R<sub>17</sub>,

- un groupe de formule 
$$\begin{array}{c} \text{R}_{14} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}_{15} \end{array}$$

- un groupe de formule 
$$\begin{array}{c} \text{---NH---C---NH}_2 \\ || \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}_{16} \end{array}$$

avec R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> qui représentent un atome d'hydrogène ou un groupement hydrocarboné ayant de 1 à 30 atomes de carbone.

Des exemples de composés de formule B2 sont les :

→ N-alkylcétimine, tels que :

- N-isobutyl-2-iminopropane

- N-isobutyl-1-méthoxy-2-iminopropane

→ N-arylalkylcétoimine, tels que :

- N-benzyl-1-imino-1-(phényl)éthane

- N-benzyl-1-imino-1-(4-méthoxyphényl)éthane

- N-benzyl-1-imino-1-(2-méthoxyphényl)éthane

→ N-arylcétoimine, tels que :

- N-phényl-2-iminopentane

- N-(2,6-diméthylphényl)-2-iminopentane

- N-(2,4,6-triméthylphényl)-2-iminopentane

- N-phényl-1-imino-1-phényléthane

- N-phényl-1-méthoxy-2-iminopropane

- N-(2,6-diméthylphényl)-1-méthoxy-2-iminopropane

- N-(2-méthyl-6-éthylphényl)-1-méthoxy-2-iminopropane

→ les composés de type hydrazone éventuellement N-acylés ou N-

benzoylés :

- 1-cyclohexyl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,

- 1-phényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,

- 1-p-méthoxyphényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,

- 1-p-éthoxyphényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,

- 1-p-nitrophényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,

- 1-p-bromophényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,

- 1-p-carboéthoxyphényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,

- 1,2-diphényl-1-(2-benzoylhydrazono)éthane,

- 3-méthyl-2-(2-p-diméthylaminobenzoylhydrazono)butane,

- 1-phényl-1-(2-p-méthoxylbenzoylhydrazono)éthane,

- 1-phényl-1-(2-p-diméthylaminobenzoylhydrazono)éthane,

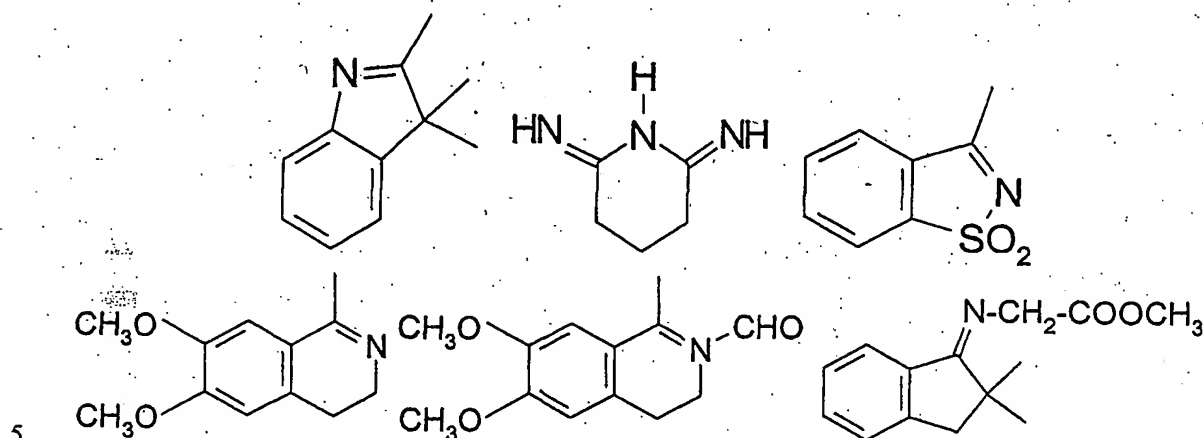
- éthyl-2-(2-benzoylhydrazono)propionate

- méthyl-2-(2-benzoylhydrazono)butyrate

- méthyl-2-(2-benzoylhydrazono)valérate

- méthyl-2-phényl-2-(2-benzoylhydrazono)acétate.

D'autres substrats de départ sont les semi-carbazones et les cétoimines cycliques à liaison endo ou exocycliques, telles que :



Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, le substrat est un  $\beta$ -cétoester (tel que l'acétoacétate d'éthyle ou le 3-oxovalérate de méthyle), un  $\alpha$ -cétoester (tel que le benzoylformiate de méthyle ou le pyruvate de méthyle), une cétone (telle que l'acétophénone), ou un acide carboxylique  $\alpha,\beta$ -éthylénique (tel que l'acide itaconique).

Plus particulièrement, les complexes du ruthénium préparés à partir des ligands de l'invention sont appropriés à la catalyse asymétrique des réactions d'hydrogénation des liaisons C=O de  $\beta$ -cétoesters, de  $\alpha$ -cétoesters ou de cétones.

Les complexes du ruthénium des ligands de l'invention sont par ailleurs appropriés à la catalyse asymétrique des réactions d'hydrogénation des liaisons C=C d'acides carboxyliques  $\alpha,\beta$ -éthyléniques.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation d'un composé hydrosoluble de l'invention pour la préparation d'un complexe métallique d'un métal de transition destiné à la catalyse asymétrique, et plus spécialement d'un complexe du ruthénium, de l'iridium ou du rhodium.

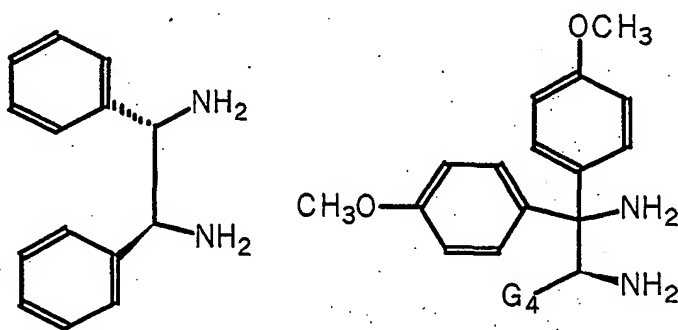
L'invention concerne par ailleurs l'utilisation de l'association d'un composé hydrosoluble selon l'invention, optiquement actif, avec une diamine, chirale ou non, pour la réduction sélective de cétones.

De manière avantageuse, on utilise dans cette association une diamine chirale.

Les diamines utilisables à cet effet sont les diamines optiquement actives décrites dans WO 97/20789 et les diamines racémiques correspondantes.

Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de l'invention, la diamine est le 1,2-diamino-1,2-diphényléthane ; le 1,1-bis(p-méthoxyphényl)-2-méthyl-1,2-diaminoéthane ; le 1,1-bis(p-méthoxyphényl)-2-isobutyl-1,2-diaminoéthane ; ou le 1,1-bis(p-méthoxyphényl)-2-isopropyl-1,2-diaminoéthane.

Des exemples de diamines chirales sont plus particulièrement celles de formule :



dans laquelle  $G_4$  est alkyle, par exemple méthyle, isobutyle ou isopropyle.

On citera plus particulièrement l'éthylènediamine non chirale et le 1,2-diamino-1,2-diphényl-éthane non chirale ou chirale, tel que le R,R-1,2-diamino-1,2-diphényléthane.

Les cétones pouvant être réduites selon ce procédé sont celles décrites ci-dessus.

Les conditions de mise en oeuvre de la réduction sont celles généralement décrites ci-dessus.

L'invention concerne en outre l'utilisation de l'association d'un composé hydrosoluble, racémique, selon l'invention avec une diamine chirale, pour la réduction sélective de cétones.

La diamine chirale utilisable est telle que décrit dans WO 97/20789, les cétones et les conditions opératoires étant telles que définies ci-dessus.

Les exemples proposés ci-dessous illustrent plus spécifiquement  
5 l'invention.

### PREPARATION 1

#### **Préparation du (S)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle**

7,7 g (26,9 moles) de (S)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle sont dissous  
10 dans 145 ml de dichlorométhane. La solution est refroidie à -75° C puis 3,66 ml  
de Br<sub>2</sub> (71,7 mmoles) sont ajoutés goutte à goutte pendant 30 minutes sous  
agitation constante. La solution est agitée 2 heures et demie de plus avant  
d'être ramenée à température ambiante. Après ajout de 180 ml de bisulfite de  
15 sodium (10% massique), la phase organique est lavée par une solution de  
NaCl saturée et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant, le solide  
obtenu est recristallisé dans un mélange toluène/cyclohexane ) à 80° C pour  
donner 9,8 g (22 mmoles, 82% de rendement) de produit attendu.

Le pouvoir rotatoire tel que mesuré sur un polarimètre Perkin-Elmer-  
241 (l = 10 cm, 25° C, concentration c en g/dm<sup>3</sup>) est de 124,3 à c = 1,015 et  
20 578 nm.

Pour la préparation du dérivé dibromé du titre, on pourra se reporter à  
G. Dotsevi et al., J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 3035.

### PREPARATION 2

#### **Préparation du (S)-6,6'-dibromo-2,2'-bis(trifluorométhane-sulfonyloxy)-1,1'-binaphtyle**

9,52 g (21,4 mml) de (S)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle  
sont dissous dans un mélange de 40 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 5,4 ml de pyridine. Après  
avoir refroidi le mélange à 0° C, 8,7 ml (14,5 g, 51,5 mmol) d'anhydride triflique  
30 ((CF<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O) sont ajoutés lentement. Après agitation pendant 6 h, le solvant  
est évaporé et la masse réactionnelle est dissoute dans 100 ml d'acétate  
d'éthyle. Après avoir lavé avec une solution aqueuse d'HCl à 5%, une solution

saturée de  $\text{NaHCO}_3$  et une solution saturée de  $\text{NaCl}$ , la phase organique est séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  puis le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile jaune est purifiée par chromatographie sur silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) pour donner 12,5 g (17,7 mmol, 83% rendement) de produit attendu.

$[\alpha]_D = 151,3$  ( $c = 1,005$ , THF), le pouvoir rotatoire étant mesuré dans les mêmes conditions qu'à la préparation 1 mais à la longueur d'onde correspondant à la raie D du sodium.

Pour la préparation du composé du titre, on pourra se reporter également aux travaux de M. Vondenhof, *Tetrahedron Letters*, 1990, 31, 985.

### PREPARATION 3

**Préparation du (S)-6,6'-dibromo-2,2'-bis(trifluorométhane-sulfonyloxy)-1,1'-binaphtyle**

En variante, le composé du titre peut être préparé à partir du (R)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle en suivant le mode opératoire décrit ci-après.

10,0 g (22,52 mmol) de (R)-6,6'-dibromo-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle sont dissous dans une solution de 6,3 g (0,11 mol de KOH dans 300 ml d'eau dégazée. Le mélange est refroidi à  $0^\circ \text{C}$  et ensuite une solution de 11,4 ml (19,1 g, 68 mmol) d'anhydride triflique dans 200 ml de  $\text{CCl}_4$  est ajoutée pendant 45 minutes de façon à ce que la température ne dépasse pas  $10^\circ \text{C}$ . Après avoir agité pendant 30 min, 300 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  sont ajoutés. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . 15,89 g de produit brut sont ensuite purifiés par chromatographie sur silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :cyclohexane 1:1) pour donner 12,94 g (18,27 mmol, 81% rendement) de produit pur.

$[\alpha]_D = -153,2$  ( $c=0,945$ , THF), le pouvoir rotatoire étant mesuré dans les mêmes conditions qu'à la préparation 1 mais à la longueur d'onde correspondant à la raie D du sodium.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  (ppm) : 7,07 (d ( $J_{\text{H-H}} = 7,07$ ), CH, 2H) ; 7,48 (dd ( $J^1_{\text{H-H}} = 9,05$  ;  $J^2_{\text{H-H}} = 1,94$ ), CH, 2H) ; 7,62 (d ( $J_{\text{H-H}} = 9,11$ ), CH, 2H) ; 8,06 (d ( $J_{\text{H-H}} = 9,13$ ), CH, 2H) ; 8,18 (d ( $J_{\text{H-H}} = 1,90$ ), CH, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 118,1 (Cq ( $J_{\text{C-F}} = 320$ )) ; 120,2 (Cq) ; 120,7 (CH) ; 122,0 (Cq) ; 123,4 (Cq) ; 128,2 (CH) ; 130,5 (CH) ; 131,4 (CH) ; 131,6 (Cq) ; 131,7 (CH) ; 133,4 (Cq).

#### 5 PREPARATION 4

Préparation du (S)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(trifluorométhane sulfonyloxy)-1,1'-binaphtyle

12,5 g (17,7 mmol) du composé préparé à la préparation 2 et 3,5 g (38,8 mmol) de CuCN sont agités à 180° C dans 20 ml de N-méthyl-pyrrolidone pendant 4 h. Après avoir refroidi à température ambiante, la suspension noire est versée dans une solution de 15 ml de diaminoéthane dans 35 ml d'eau. La solution est extraite plusieurs fois avec 30 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , la phase organique est lavée avec une solution aqueuse à 10% de KCN, et une solution saturée de NaCl. Après séchage sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , le solvant est évaporé sous pression réduite. L'huile noire ainsi obtenue est purifiée par chromatographie sur silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :cyclohexane 9:1) pour donner 6,5 g (10,8 mmol, 61% rendement) de produit pur.

$[\alpha]_{\text{D}} = 171,7$  ( $c=1,15$ , THF), le pouvoir rotatoire étant mesuré dans les mêmes conditions qu'à la préparation 1 mais à la longueur d'onde correspondant à la raie D du sodium.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 7,30 (d( $J_{\text{H-H}} = 9,81$ ), CH, 2H) ; 7,59 (dd( $J^1_{\text{H-H}} = 8,82$ ,  $J^2_{\text{H-H}} = 1,65$ ), CH, 2H) ; 7,78 (d( $J_{\text{H-H}} = 9,11$ ), CH, 2H) ; 8,29 (d( $J_{\text{H-H}} = 8,09$ ), CH, 2H) ; 8,46 (d( $J_{\text{H-H}} = 1,29$ ), CH, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  (ppm) = 111,7 (CN) ; 118,0 (Cq) ; 118,1 (Cq( $J_{\text{C-F}} = 320$ )) ; 121,6 (CH) ; 123,3 (Cq) ; 127,7 (CH) ; 128,9 (CH) ; 131,4 (Cq) ; 133,2 (CH) ; 134,4 (Cq) ; 134,5 (CH) ; 147,4 (Cq).

Pour la préparation du composé du titre, l'homme du métier pourra se reporter aux travaux de Friedman & coll., J. Org. Chem. 1961, 26, 2522 et M.S. Neuman & coll., J. Org. Chem., 1961, 26, 2525.

**PREPARATION 5****Préparation du (S)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(diphényl phosphino)-1,1'-binaphtyle**

Dans un ballon tricol de 100 ml surmonté d'une arrivée d'argon, une solution de  $\text{NiCl}_2\text{dppe}$  (371 mg, 0,7 mmoles) et de diphénylphosphine (3ml, 17 mmoles) dans 14 ml de DMF (anhydre et dégazé) est chauffée pendant 30 minutes à 100° C. Le (S)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(trifluorométhanesulfonyloxy)-1,1'-binaphtyle (4,4 g, 7,4 mmoles) et le DABCO (3,375 g, 30 mmoles) dissous dans 20 ml de DMF sont ajoutés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé à 100° C. Au bout de 1,3 et 7 heures, on ajoute 0,75 ml de diphénylphosphine. La solution est laissée sous agitation pendant 2 jours. Elle est ensuite refroidie à 0° C, puis filtrée sous argon, lavée au méthanol (2 x 10 ml). Le solide est enfin séché sous vide pour fournir le produit attendu avec un rendement de 50 %.

15 Analyse élémentaire pour  $\text{C}_{46}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{P}_2$

calculée : C = 80,88 ; H = 4,43 ; N = 4,10 ; P = 9,07 ;

trouvée : C = 81,61 ; H = 4,45 ; N = 4,11 ; P = 8,99.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) : 6,59 (d, 2H, CH) ; 6,87 (dd, 2H, CH) ; 6,92-6,99 (m, 4H, CH) ; 7,09 (t, 4H, CH) ; 7,17-7,31 (m, 12H, CH) ; 7,57 (d, 2H, CH) ; 7,95 (d, 2H, CH) ; 8,20 (s, 2H, CH).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) : 109,8 (CN) ; 119,0 (Cq) ; 126,3 (CH) ; 127,7 (CH) ; 128,4 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,5 (CH) ; 128,6 (CH) ; 128,8 (CH) ; 129,3 (CH) ; 132,0 (CH) ; 132,1 (Cq) ; 132,9 (CH(triplet  $J_{\text{C-P}} = 11,7$ )) ; 133,9 (Cq) ; 134,1 (Cq) ; 134,9 (CH(triplet  $J_{\text{C-P}} = 9,9$ )) ; 136,8 (Cq) ; 140,6 (Cq).

25 RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 81 MHz)  $\delta$  (ppm) : -12,75.

**PREPARATION 6****Préparation du (S)-6,6'-bis(aminométhyl)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (I : A = naphthyle ;  $\text{Ar}_1 = \text{Ar}_2 = -\text{C}_6\text{H}_5$ )**

30 Dans un ballon de 250 ml placé sous atmosphère d'argon, on dissout 557 mg (14,7 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  dans un mélange de THF (30 ml)/toluène (60



ml). Le (S)-6,6'-dicyano-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (650 mg, 0,97 mmoles) est ajouté à cette solution qui est agitée et portée à reflux pendant 4 heures. Elle est ensuite refroidie à 0° C. On ajoute 600 µl d'eau et 600 µl de NaOH à 15 %. Puis 2 g de célite sont rajoutés et le mélange est filtré sur millipore sous argon. 60 ml de dichlorométhane sont ajoutés, le mélange est agité et à nouveau filtré. Cette opération est effectuée trois fois. La phase organique obtenue est lavée avec une solution aqueuse saturée en NaCl puis séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le solvant est évaporé pour obtenir un solide jaune (657 mg, rendement quantitatif) caractérisé par RMN (proton, carbone et phosphore) correspondant à la structure attendue.

Analyse élémentaire pour C<sub>46</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>P<sub>2</sub>

calculée : C = 80,59 ; H = 6,00 ; N = 3,55 ; P = 7,84 ;

trouvée : C = 81,14 ; H = 5,51 ; N = 3,13 ; P = 7,90.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm) : 1,68 (s, 4H, NH<sub>2</sub>) ; 3,81 (s, 4H, CH<sub>2</sub>) ; 6,72 (s, 4H, CH) ; 6,9-7,3 (m, 20H, CH) ; 7,33 (d, 2H, CH) ; 7,64 (s, 2H, CH) ; 7,76 (d, 2H, CH).

RMN <sup>31</sup>P (CDCl<sub>3</sub>, 81 MHz) δ (ppm) : -15,08.

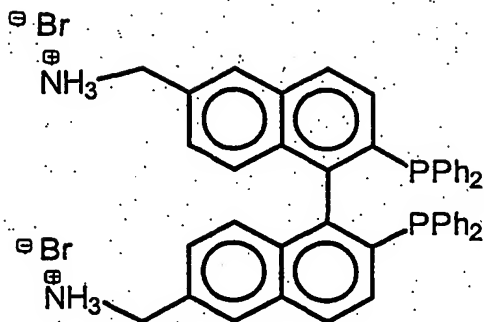
## PREPARATION 7

Préparation du (R)-6,6'-bis(aminométhyl)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (I : A = naphtyle ; Ar<sub>1</sub> = Ar<sub>2</sub> = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

Ce composé est préparé par mise en oeuvre des réactions successives illustrées aux préparations 1 à 6 ci-dessus mais au départ du (R)-2,2'-dihydroxy-1,1'-binaphtyle.

## EXEMPLE 1

Préparation du dibromhydrate de (S)-6,6'-bis (ammoniométhyl)-2,2'-bis (diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (dibromhydrate du composé I dans lequel A = naphtyle ; Ar<sub>1</sub> = Ar<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).



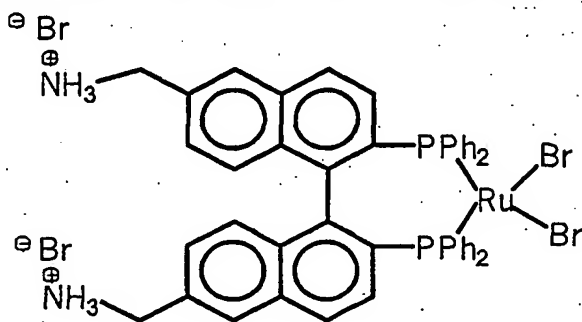
17 mg de (S)-6,6'-bis(aminométhyl)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (0,025 mmol) sont dissous, sous atmosphère d'argon, dans 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

8,4  $\mu\text{l}$  d'une solution de HBr (0,05 mmol) dans l'eau sont ajoutés à cette solution et le mélange réactionnel est agité 1 heure à température ambiante. La solution est ensuite évaporée et le produit obtenu est analysé par spectrométrie infrarouge.

IR (pastille de KBr) : 3500-2200  $\text{cm}^{-1}$  bande large caractéristique des  $\text{NH}_3^+$  ; 2962  $\text{cm}^{-1}$  et 2924  $\text{cm}^{-1}$  C-H aliphatiques ; 1437  $\text{cm}^{-1}$ , 1261  $\text{cm}^{-1}$  et 803  $\text{cm}^{-1}$  3 bandes fines caractéristiques des naphtyles.

## EXEMPLE 2

Préparation du complexe du ruthénium du sel de l'exemple 1.



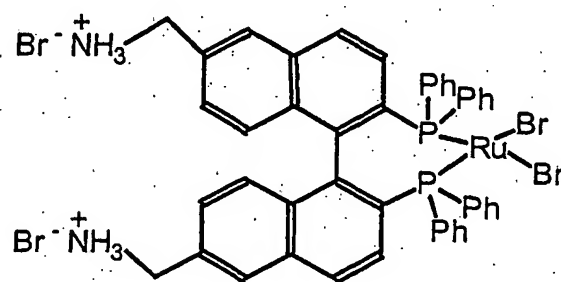
Sous atmosphère d'argon, 16 mg (0,024 mmol) du composé de l'exemple 1 et 7,5 mg (0,024 mmol) de complexe de ruthénium (II) bis(2-méthylallyl)cycloocta-1,5-diène sont dissous dans 1 ml d'acétone.

8,4  $\mu\text{l}$  d'une solution de HBr (0,05 mmol) dans l'eau sont ajoutés à la solution

précédente et le mélange réactionnel est agité 30 minutes à température ambiante. L'acétone est ensuite évaporée et le complexe ainsi formé est utilisé tel quel.

### EXEMPLE 3

Préparation du complexe de l'exemple 2, en une seule étape, à partir du (S)-6,6'-bis(aminométhyl)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle.



Sous atmosphère d'argon, dans une solution d'acide bromhydrique dans de l'acétone (0,87 mol/L) (0,0588 mmol, 4 éq.), 10 mg (0,0147 mmol) de (S)-6,6'-bis(aminométhyl)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle et 4,69 mg (0,0147 mmol, 1 éq.) du complexe bis(2-méthylallyl)cycloocta-1,5-diène Ru (II) (30-32% Ru) sont dissous. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante puis l'acétone est évaporée. Le complexe ainsi formé est utilisé tel quel.

### EXEMPLE 4

Préparation d'un dérivé polyoxyalkyléné de formule II dans laquelle  $R_1 = R_2 = H$ ;  $R_3 = -CH_3$ ;  $W = -O-CH_2-CO-$ ;  $A = \text{naphtyle}$ ;  $Ar_1 = Ar_2 = -C_6H_5$ ;  $n = 110-113$ .

Sous atmosphère d'argon, 40 mg (0,059 mmol) de (S)-6,6'-bis(aminométhyl)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (respectivement de (R)-6,6'-bis(aminométhyl)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle) sont dissous dans 5 mL de dichlorométhane puis, 587 mg (0,118 mmol, 2 éq.) de O-[(N-succinimidyloxycarbonyl)-méthyl]-

O'-méthylpolyéthylène glycol (Fluka) (de masse moléculaire  $\approx 5000$  g/mol) sont ajoutés. Après 24 heures d'agitation à température ambiante, 500 mg (0,55 mmol) d'aminométhylpolystyrène sont ajoutés. Le mélange réactionnel ainsi obtenu est agité pendant 2 heures puis filtré et lavé avec 6 mL de dichlorométhane. Après évaporation du filtrat 460 mg du composé du titre sont obtenus soit un rendement de 73%.

On désigne par (S)-HydroNAP le polymère obtenu à partir du (S)-6,6'-bis(aminométhyl)-2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle et par (R)-HydroNAP le polymère obtenu à partir du (R)-6,6'-bis(aminométhyl)-2,2'-bis(diphénylphosphine)-1,1'-binaphtyle.

A titre d'exemple, on fournit ci-dessous les données spectrales de caractérisation du (S)-HydroNAP.

$[\alpha]_D = -12,75$  ( $c = 0,8$  ;  $H_2O$ ) à  $19^\circ C$

IR (pastille de KBr) : 3450, 2890, 1710, 1610, 1470, 1360, 1340, 1280, 1150, 1110, 1060, 960, 842.

RMN  $^1H$  (500 MHz) ( $\delta$  : ppm) : 2,90 (s large,  $CH_3O$ ) ; 3,00 (s large,  $CH_2O$ ) ; 3,10 (s large,  $CH_2O$ ) ; 3,1-3,4 (m,  $CH_2O$ ) ; 3,40 (s large,  $CH_2O$ ) ; 3,5-3,8 (m,  $CH_2O$ ) ; 4,0-4,1 (m,  $CH_2O$ ) ; 4,45 (s large,  $CH_2N$ ) ; 6,5-7,8 (m, H aromatiques).

RMN  $^{31}P$  (81 MHz) ( $\delta$  : ppm) : -15,02.

Ces données spectrales caractérisent un mélange 1:2 du composé dipolyoxyalkyléné de formule II défini dans le titre et du composé monopolyoxyalkyléné correspondant, tel que mis en évidence par spectrométrie de masse à temps de vol.

MALDI-TOF-MS (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of Flight/Mass Spectrometry) : 6009,5 (monopolyoxyalkyléné) ; 11557,9 (dipolyoxyalkyléné de formule II).

**EXEMPLE 5**

**Préparation d'un complexe du ruthénium du dérivé polyoxyalkyléné de l'exemple 4.**

Sous atmosphère d'argon, une solution de 100 mg ( $9,36 \cdot 10^{-3}$  mmol) du polymère (S)-HydroNAP de l'exemple 4 et 2,2 mg ( $8,9 \cdot 10^{-3}$  mmol) de [RuCl<sub>2</sub>(benzène)]<sub>2</sub> (ACROS) dans 1 mL de diméthylformamide est maintenue sous agitation à 100°C pendant 15 minutes. Après refroidissement à 50°C, le solvant est évaporé sous pression réduite. Après refroidissement à température ambiante, l'évaporation est poursuivie sous pression réduite (0,1 mbar) pour conduire à la formation d'un solide orange.

**EXEMPLE 6**

**Hydrogénation de l'acétoacétate d'éthyle.**

Le protocole général d'hydrogénation est le suivant:

L'eau préalablement dégazée (v1) est ajoutée, sous argon, dans le réacteur conique où le catalyseur vient d'être préparé. L'acétoacétate d'éthyle insoluble dans l'eau (v2, x2 mmoles) est ensuite ajouté (rapport : catalyseur/substrat de 1/1000). L'opération consistant à faire le vide et à remplir le réacteur est répétée trois fois. Le septum est alors remplacé par un bouchon percé puis le réacteur est placé dans un autoclave. L'autoclave est purgé trois fois sous argon puis trois fois sous hydrogène avant de recevoir 40 bars de pression d'hydrogène. L'autoclave est placé sur un agitateur magnétique chauffant à une température de 50°C et l'agitation est maintenue durant la nuit. Après refroidissement, le bouchon est remplacé par un septum puis de l'argon est réinjecté dans ce réacteur: le mélange réactionnel est désigné solution M dans la suite.

Une aliquote de la solution M (une seule phase) est injectée dans une colonne de chromatographie pour chromatographie en phase gazeuse (Lipodex A 25 m x 0,25 mm). La solution M est extraite par deux fois par 10 ml de pentane. Pour le recyclage, la phase aqueuse contenant le catalyseur est mise en réaction avec v2 (x2 mmoles) d'acétoacétate d'éthyle.

Dans tous les cas, l'hydrogénation de l'acétoacétate d'éthyle conduit au 3-hydroxybutanoate d'éthyle.

Les conditions opératoires exactes ainsi que les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau suivant :

Complexe catalyseur	v1 (ml)	v2 (ml)	x2 (mmoles)	taux de conversion (%)	excès énantiomérique (%)
Exemple 2 fraîchement préparé	1	2,15	23,5	100	94
Exemple 3 fraîchement préparé	1	1,86	14,7	50	70
Exemple 5 fraîchement préparé	0,5	1,1	8,9	100	75
Exemple 2 après un 1 <sup>er</sup> recyclage	1	2,15	23,5	97	91
Exemple 2 après un 2 <sup>ème</sup> recyclage	1	2,15	23,5	100	94
Exemple 2 après un 3 <sup>ème</sup> recyclage	1	2,15	23,5	100	83
Exemple 3 après un 1 <sup>er</sup> recyclage	1	1,86	14,7	7	78
Exemple 5 après un 1 <sup>er</sup> recyclage	0,5	1,1	8,9	20	56

**EXEMPLE 7****Hydrogénation de l'acide itaconique.**

L'eau préalablement dégazée (0,5 mL) est ajoutée, sous argon, dans le réacteur conique où le complexe catalyseur de l'exemple 5 vient d'être préparé. L'acide itaconique (24,4 mg, 0,187 mmoles) est ensuite ajouté (rapport : catalyseur/substrat de 1/1000). L'opération consistant à faire le vide et à remplir le réacteur d'argon est répétée trois fois. Le septum est alors remplacé par un bouchon percé puis le réacteur est placé dans un autoclave. L'autoclave est purgé trois fois sous argon puis trois fois sous hydrogène avant de recevoir 40 bars de pression d'hydrogène. L'autoclave est placé sur un agitateur magnétique à une température de 10°C et l'agitation est maintenue durant la nuit. Le réacteur est ensuite récupéré, le bouchon étant remplacé par un septum, et l'argon est réinjecté dans ce réacteur. La solution est placée dans un ballon de 50 mL, l'eau est évaporée sous vide et le solide obtenu est dissous dans 20 mL de méthanol. A ce mélange sont rajoutés 3 mL de chlorure de thionyle afin d'estérifier l'acide à température ambiante. Après 2 heures de réaction, la solution est évaporée, le solide résultant est ensuite dissous dans 20 mL de méthanol. La solution ainsi obtenue est prête à être injectée dans une colonne de chromatographie pour chromatographie en phase gazeuse pour analyse de l'activité et de l'énantiosélectivité de la réaction.

L'hydrogénation de l'acide itaconique conduit à l'acide 2-méthyl butan-1,4-dioïque. La détermination des excès énantiomériques est effectuée par chromatographie chirale sur l'ester correspondant sur une colonne  $\beta$ -DEX 2 x 30 m x 0,25 mm. Les résultats obtenus sont :

- un taux de conversion de 91 %
- un excès énantiomérique de 19 %

**EXEMPLE 8****Hydrogénation du benzoylformiate de méthyle.**

L'eau préalablement dégazée (0,5 mL) est ajoutée, sous argon, dans le réacteur conique où le catalyseur vient d'être préparé. Le benzoylformiate de

méthyle insoluble dans l'eau (0,63 mL, 4,46 mmoles) est ensuite ajouté (rapport : catalyseur/substrat de 1/1000). L'opération consistant à faire le vide et à remplir le réacteur d'argon est répétée trois fois. Le septum est alors remplacé par un bouchon percé puis le réacteur est placé dans un autoclave. L'autoclave est purgé trois fois sous argon puis trois fois sous hydrogène avant de recevoir 40 bars de pression d'hydrogène. L'autoclave est placé sur un agitateur magnétique chauffant à une température de 50°C et l'agitation est maintenue durant la nuit. Le réacteur est ensuite récupéré, le bouchon étant remplacé par un septum, et l'argon est réinjecté dans ce réacteur. La phase organique diluée dans 10 ml de méthanol est injectée dans une colonne de chromatographie pour chromatographie en phase gazeuse (Lipodex A 25 m x 0,25 mm).

L'hydrogénation du benzoylformiate de méthyle conduit au 1-hydroxyl-1-phényl éthanoate de méthyle.

On obtient :

- un taux de conversion de 60 % ;
- un excès énantiomérique de 13 %.

### **EXEMPLE 9**

#### **Préparation d'un complexe du ruthénium du dérivé polyoxyalkyléné de l'exemple 4**

Sous atmosphère d'argon, une solution de 50 mg (0,046 mmol) du polymère (R)-HydroNAP de l'exemple 4 et 1,15 mg (0,024 mmol) de  $[\text{RuCl}_2(\text{benzène})]_2$  dans 1 ml de diméthylformamide préalablement dégazé est maintenue sous agitation à 100° C pendant 10 minutes. Après refroidissement à 25° C, 1 mg (0,046 mmol) de (R,R)-diphényléthylènediamine est ajouté et la solution est agitée pendant 3 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite (0,1 mbar) pour conduire à la formation d'un complexe orange.



**EXEMPLE 10****Hydrogénation de l'acétophénone en milieu diphasique.**

L'eau préalablement dégazée (1 mL) et 10 mg (0,25 mmol) de NaOH sont ajoutés, sous argon, dans le réacteur conique où le catalyseur de l'exemple 9 vient d'être préparé. L'acétophénone insoluble dans l'eau (2,69 mL, 23 mmoles) est ensuite ajoutée (rapport : catalyseur/substrat de 1/5000). L'opération consistant à faire le vide et à remplir le réacteur d'argon est répétée trois fois. Le septum est alors remplacé par un bouchon percé puis le réacteur est placé dans un autoclave. L'autoclave est purgé trois fois sous argon puis trois fois sous hydrogène avant de recevoir 40 bars de pression d'hydrogène. L'autoclave est placé sur un agitateur magnétique chauffant à une température de 50°C et l'agitation est maintenue durant la nuit. Le réacteur est ensuite récupéré, le bouchon étant remplacé par un septum, et l'argon est réinjecté dans ce réacteur. La phase organique diluée dans 15 ml de méthanol est injectée dans une colonne de chromatographie pour chromatographie en phase gazeuse (Lipodex A 25 m x 0,25 mm).

L'hydrogénation de l'acétophénone conduit au 1-phényléthan-1-ol.

On obtient :

- un taux de conversion de 100 % ;
- un excès énantiomérique de 21 %.

**EXEMPLE 11****Hydrogénation de l'acétophénone en milieu monophasique.**

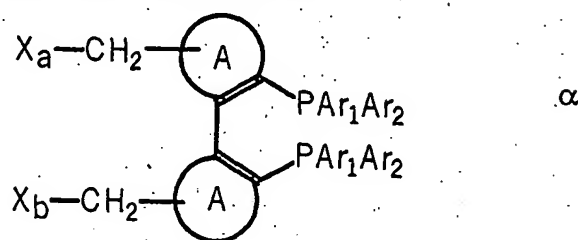
Le méthanol préalablement dégazé (0,5 ml) est ajouté, sous argon, dans le réacteur conique où le catalyseur vient d'être préparé. L'acétophénone (0,52 ml, 4,46 mmoles), la potasse et la diamine (1 éq) sont ensuite ajoutés (rapport catalyseur/substrat de 1/1000). L'opération consistant à faire le vide et à remplir le réacteur d'argon est répétée trois fois. Le septum est alors remplacé par un bouchon percé puis le réacteur est placé dans un autoclave. L'autoclave est purgé trois fois sous argon puis trois fois sous hydrogène avant de recevoir 40 bars de pression d'hydrogène. L'autoclave est placé sur un agitateur magnétique chauffant à une température de 50° C et l'agitation est maintenue

durant la nuit. Le réacteur est ensuite récupéré, le bouchon étant remplacé par un septum, et l'argon est réinjecté dans ce réacteur. La phase organique diluée dans 10 ml de méthanol est injectée en CPG (Lipodex A 25 m x 0,25 mm).

L'hydrogénation de l'acétophénone conduit au 1-phényléthan-1-ol avec  
5 une conversion de 100% et un excès énantiomérique de 26%.

REVENDICATIONS

1. Composé hydrosoluble de formule  $\alpha$

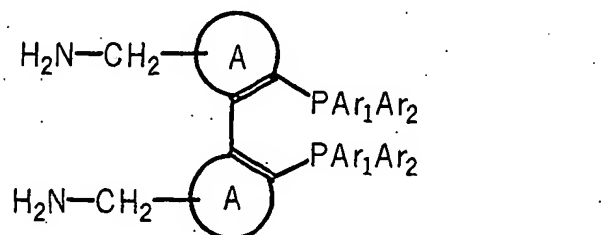


dans laquelle :

- 10
- A représente naphtyle ou phényle ; et
  - $Ar_1$  et  $Ar_2$  représentent indépendamment un groupe carbocyclique saturé ou aromatique ;
  - $X_a$ ,  $X_b$  sont indépendamment choisis parmi un groupe amino, un groupe ammonium et un groupe amino modifié par une chaîne polyoxyalkylénée linéaire ;
- 15 étant entendu qu'au moins l'un de  $X_a$  et  $X_b$  représente ammonium ou amino modifié.

2. Composé selon la revendication 1 de formule  $\alpha$ , qui est un sel d'ammonium dans lequel au moins l'un de  $X_a$  et  $X_b$  représente un groupe ammonium.
- 20

3. Composé selon la revendication 2, qui est le produit d'addition d'un composé de formule I



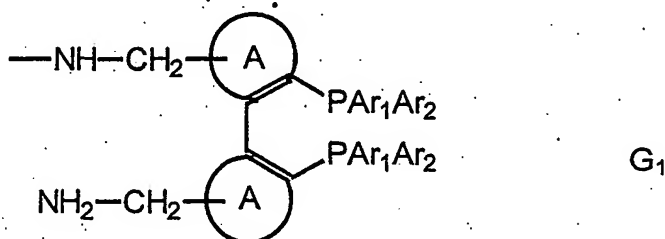
- 30 dans laquelle A,  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont tels que définis à la revendication 1, avec un acide minéral ou organique.

4. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'acide minéral est choisi parmi un acide halohydrique, un acide sulfurique, l'acide nitrique et un acide phosphorique.

5. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'acide organique est choisi parmi un acide carboxylique, un acide polycarboxylique et un acide sulfonique.

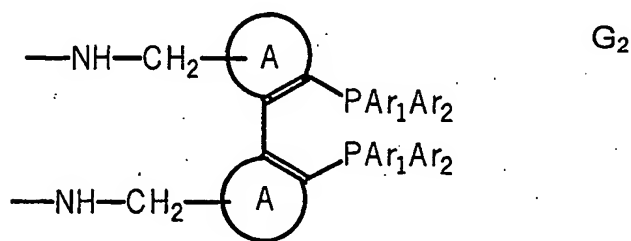
6. Composé selon la revendication 1, de formule  $\alpha$ , qui est un dérivé polyoxyalkyléné (i) dans lequel au moins l'un de  $X_a$  et  $X_b$  représente amino modifié par une chaîne polyoxyalkylénée linéaire.

7. Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce que ledit dérivé polyoxyalkyléné (i) est un polyoxyalkylène linéaire portant au moins un groupe  $G_1$  :



dans lequel A,  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont tels que définis à la revendication 1.

8. Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce que ledit dérivé polyoxyalkyléné (i) est constitué d'au moins un groupe  $G_2$  :



dans lequel A,  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont tels que définis à la revendication 1, chaque radical amino dudit groupe  $G_2$  étant rattaché à une chaîne polyoxyalkylénée.

9. Composé selon l'une quelconque des revendications 7 ou 8, caractérisé en ce que les radicaux NH des groupes  $G_1$  ou  $G_2$  sont reliés à l'extrémité d'une chaîne polyoxyalkylénée par l'intermédiaire d'une chaîne pontante de formule :

5 -C-alk-D-

où C est relié à -NH- et D est relié à l'atome d'oxygène de l'extrémité de la chaîne polyoxyalkylénée, et où :

- C représente une liaison, le groupe -CO- ; ou -CO-NH- ;

10 - alk représente une liaison ; un groupe alkylène ou un groupe -CH(L)-  
où L est la chaîne latérale d'un  $\alpha$ -aminoacide à laquelle est éventuellement greffée une chaîne polyoxyalkylénée ; et

- D représente le groupe -CO- ; -NH-CO- ; ou le groupe -CH(OH)-CH<sub>2</sub>- .

15 10. Composé selon la revendication 9 caractérisé en ce que ladite chaîne pontante de formule -C-alk-D- est choisie parmi :

-alk-NH-CO ;

-CO-alk-CO ;

-alk-CO- ;

20 -alk-CH(OH)-CH<sub>2</sub>- ; et

-CO-

dans lesquels alk représente alkylène ;

ou bien ledit résidu représente :

-CO-NH-CH(L)-CO-

25 où L est la chaîne latérale d'un  $\alpha$ -aminoacide, à laquelle est éventuellement greffée une chaîne polyoxyalkylénée.

11. Composé selon la revendication 10, caractérisé en ce que ladite chaîne pontante de formule -C-alk-D est choisie parmi -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CO- ;

30 -CO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO- ; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO- ; -CO- ; -CH<sub>2</sub>-CO- ; -CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>- ;  
CO-NH-CH[L]-CO- ; où L est la chaîne latérale d'un  $\alpha$ -aminoacide ou bien

encore la chaîne latérale d'un  $\alpha$ -aminoacide basique présentant un groupe amino terminal substitué par  $-\text{CO}-\text{O}-\text{POA}$ , POA représentant une chaîne polyoxyalkylénée.

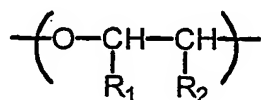
5 12. Composé selon la revendication 11, caractérisé en ce que L représente la chaîne latérale de la glycine (H) où la chaîne latérale de la norleucine  $[-(\text{CH}_2)_3-\text{OH}]$  ou bien encore le groupe  $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-\text{POA}$ .

10 13. Composé selon la revendication 7 ou la revendication 8, caractérisé en ce que les groupes  $G_1$  ou  $G_2$  ne coiffent pas les extrémités de la chaîne polyoxyalkylénée à laquelle ils sont rattachés, les radicaux  $-\text{NH}-$  desdits groupes  $G_1$  et/ou  $G_2$  étant reliés à ladite chaîne polyoxyalkylénée par l'intermédiaire d'une chaîne pontante de formule  $-\text{alk}-\text{CO}-$  où alk représente alkylène, de préférence  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CO}-$  étant relié à  $-\text{NH}-$  et alk étant  
15 directement rattaché à la chaîne polyoxyalkylénée.

14. Composé selon l'une quelconque des revendications 7 à 13, caractérisé en ce que ledit dérivé polyoxyalkyléné comprend un seul groupe  $G_1$  ou un seul groupe  $G_2$ .

20 15. Composé selon la revendication 7, caractérisé en ce que ledit dérivé polyoxyalkyléné est un polyoxyalkylène linéaire portant de 2 à 20 groupes  $G_1$ , de préférence de 4 à 10, qui ne coiffent pas les extrémités de la chaîne polyoxyalkylénée.

25 16. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que le motif récurrent de ladite chaîne polyoxyalkylénée a pour formule générale :



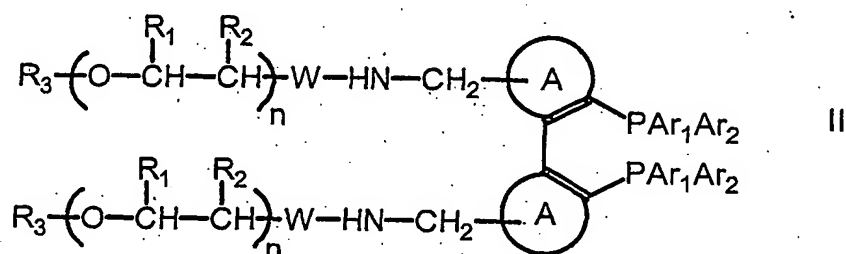
dans laquelle

$R_1$  et  $R_2$  sont indépendamment choisis parmi un atome d'hydrogène ; un groupe alkyle éventuellement substitué par aryle ; alcoxy et/ou aryloxy ; un groupe aryle ; chaque groupe aryle étant éventuellement substitué.

17. Composé selon la revendication 16, caractérisé en ce que  $R_1$  et  $R_2$  représentent un atome d'hydrogène.

18. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les extrémités de ladite chaîne polyoxyalkylénée ne portant pas de groupe  $G_1$  ou  $G_2$ , sont coiffées par un groupe hydroxy ou alcoxy.

19. Composé hydrosoluble selon la revendication 8 de formule II



dans laquelle

- A,  $\text{Ar}_1$ ,  $\text{Ar}_2$  sont tels que définis à la revendication 1,
  - $R_1$  et  $R_2$  sont tels que définis à la revendication 16 ou 17,
  - $n$  varie entre 5 et 150, de préférence entre 15 et 150, mieux encore entre 50 et 120 ;
  - $R_3$  représente H ou alkyle ;
  - $W$  représente  $-O-C-alk-D$  où C, alk et D sont tels que définis à l'une quelconque des revendications 9 à 11 étant entendu que POA représente préférablement le groupe :  $R_3 - (O - CH - CH)_n$
- où  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $n$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-dessus.

20. Composé selon la revendication 19, caractérisé en ce que  $R_1$  et  $R_2$  représentent un atome d'hydrogène.

21. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que :

A représente naphthyle ou phényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi  $(C_1-C_6)$ alkyle et  $(C_1-C_6)$ alcoxy ; et

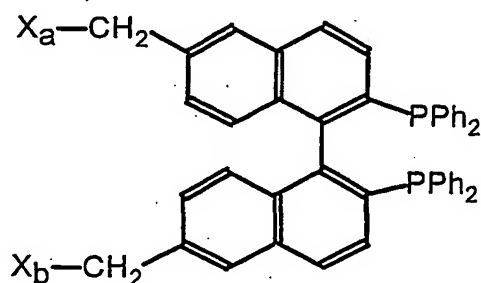
$Ar_1$ ,  $Ar_2$  représentent indépendamment un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alcoxy ; ou un groupe  $(C_4-C_8)$ cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes  $(C_1-C_6)$ alkyle.

22. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont indépendamment choisis parmi phényle éventuellement substitué par méthyle ou tertibutyle ; et  $(C_5-C_6)$ cycloalkyle éventuellement substitué par méthyle ou tertibutyle.

23. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que  $Ar_1$  et  $Ar_2$  sont identiques et représentent de préférence phényle éventuellement substitué.

24. Composé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que A représente naphthyle.

25. Composé selon la revendication 24, de formule :





26. Complexe d'un métal de transition comprenant un ou plusieurs composés de formule  $\alpha$  tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 25 en tant que ligand.
- 5 27. Complexe selon la revendication 26, dans lequel le métal de transition est le ruthénium, le rhodium ou l'iridium.
- 10 28. Utilisation d'un ou plusieurs composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 25 comme ligand pour la préparation d'un complexe métallique d'un métal de transition utile dans la catalyse asymétrique.
- 15 29. Utilisation selon la revendication 28, caractérisée en ce que ledit complexe est destiné à catalyser l'hydrogénation asymétrique de liaisons C=O ou de liaisons C=C.
30. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 27 à 28, caractérisée en ce que le complexe métallique est un complexe du ruthénium, du rhodium ou de l'iridium.
- 20 31. Utilisation d'une association d'un composé hydrosoluble, optiquement actif, selon l'une quelconque des revendications 1 à 25 avec une diamine chirale ou non pour la réduction sélective de cétones.
- 25 32. Utilisation d'une association d'un composé hydrosoluble, racémique, selon l'une quelconque des revendications 1 à 25 avec une diamine chirale pour la réduction sélective de cétones.
33. Utilisation selon la revendication 31 ou 32, caractérisée en ce que la diamine est le 1,2-diamino-1,2-diphényléthane chirale ou non.

34. Utilisation d'une association d'un composé hydrosoluble, racémique, selon l'une quelconque des revendications 1 à 25 avec un additif hydrosoluble de type polyoxyalkylène pour la réduction sélective de cétones.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int lonal Application No  
PCT/FR 01/01000

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07F9/50 C08G65/335 C08G65/321 C07F15/00 B01J31/24  
C07B53/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07F C08G C07B B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>TER HALLE R ET AL: "'Diam-BINAP'; a highly efficient monomer for the synthesis of heterogeneous enantioselective catalysts" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 41, no. 5, January 2000 (2000-01), pages 643-646, XP004187745 ISSN: 0040-4039 the whole document</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-34

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 August 2001

Date of mailing of the international search report

29/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BAYSTON D.J. ET AL.: "Preparation and use of a polymer supported BINAP hydrogenation catalyst" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 63, no. 9, - 1 May 1998 (1998-05-01) pages 3137-3140, XP002174471 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 the whole document	1-34
A	US 5 990 318 A (CHAN ALBERT SUN-CHI) 23 November 1999 (1999-11-23) the whole document	1-34
A	WO 98 12202 A (OXFORD ASYMMETRY LTD.) 26 March 1998 (1998-03-26) the whole document	1-34
P,A	WO 00 49028 A (RHODIA CHIMIE) 24 August 2000 (2000-08-24) cited in the application the whole document	1-34
P,A	EP 1 002 801 A (SOLVIAS AG) 24 May 2000 (2000-05-24) the whole document	1-34
P,X	LAMOUILLE T. ET AL.: "Hydrogenation of ethyl acetoacetate catalyzed by hydrosoluble BINAP derivatives" TETRAHEDRON LETTERS., vol. 42, no. 4, - 22 January 2001 (2001-01-22) pages 663-664, XP002174472 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 the whole document	1-34

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/01000

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5990318	A	23-11-1999	NONE	
WO 9812202	A	26-03-1998	EP 0938488 A JP 2000507604 T US 6162951 A	01-09-1999 20-06-2000 19-12-2000
WO 0049028	A	24-08-2000	FR 2789992 A AU 3055100 A	25-08-2000 04-09-2000
EP 1002801	A	24-05-2000	JP 2000154156 A	06-06-2000

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 7 C07F9/50 C08G65/335 C08G65/321 C07F15/00 B01J31/24 C07B53/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07F C08G C07B B01J		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) CHEM ABS Data, EPO-Internal		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	TER HALLE R ET AL: "'Diam-BINAP'; a highly efficient monomer for the synthesis of heterogeneous enantioselective catalysts" TETRAHEDRON LETTERS, NL, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, vol. 41, no. 5, janvier 2000 (2000-01), pages 643-646, XP004187745 ISSN: 0040-4039 le document en entier <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">--- -/-</div>	1-34
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents.</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
<b>° Catégories spéciales de documents cités:</b>		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
10 août 2001		29/08/2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale		Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Beslier, L

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der e Internationale No

PCT/FR 01/01000

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>BAYSTON D.J. ET AL.: "Préparation and use of a polymer supported BINAP hydrogenation catalyst"</p> <p>JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 63, no. 9, - 1 mai 1998 (1998-05-01) pages 3137-3140, XP002174471 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, EASTON., US ISSN: 0022-3263 le document en entier</p>	1-34
A	<p>US 5 990 318 A (CHAN ALBERT SUN-CHI) 23 novembre 1999 (1999-11-23) le document en entier</p>	1-34
A	<p>WO 98 12202 A (OXFORD ASYMMETRY LTD.) 26 mars 1998 (1998-03-26) le document en entier</p>	1-34
P,A	<p>WO 00 49028 A (RHODIA CHIMIE) 24 août 2000 (2000-08-24) cité dans la demande le document en entier</p>	1-34
P,A	<p>EP 1 002 801 A (SOLVIAS AG) 24 mai 2000 (2000-05-24) le document en entier</p>	1-34
P,X	<p>LAMOUILLE T. ET AL.: "Hydrogenation of ethyl acetoacetate catalyzed by hydro-soluble BINAP derivatives"</p> <p>TETRAHEDRON LETTERS., vol. 42, no. 4, - 22 janvier 2001 (2001-01-22) pages 663-664, XP002174472 ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM., NL ISSN: 0040-4039 le document en entier</p>	1-34

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
US 5990318	A	23-11-1999	AUCUN		
WO 9812202	A	26-03-1998	EP 0938488	A	01-09-1999
			JP 2000507604	T	20-06-2000
			US 6162951	A	19-12-2000
WO 0049028	A	24-08-2000	FR 2789992	A	25-08-2000
			AU 3055100	A	04-09-2000
EP 1002801	A	24-05-2000	JP 2000154156	A	06-06-2000